(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7434151号
(P7434151)

(45)発行日　令和6年2月20日(2024.2.20)

(24)登録日　令和6年2月9日(2024.2.9)

(51)国際特許分類		FI		
C12N	*15/113(2010.01)*	C12N	15/113	130
A61K	*31/7088(2006.01)*	A61K	31/7088	
A61P	*1/16 (2006.01)*	A61P	1/16	
A61P	*35/00 (2006.01)*	A61P	35/00	
C12Q	*1/6827(2018.01)*	C12Q	1/6827	ZZNA

請求項の数　26　（全112頁）

(21)出願番号　特願2020-520550(P2020-520550)
(86)(22)出願日　平成30年10月11日(2018.10.11)
(65)公表番号　特表2020-536560(P2020-536560A)
(43)公表日　令和2年12月17日(2020.12.17)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/055377
(87)国際公開番号　WO2019/075181
(87)国際公開日　平成31年4月18日(2019.4.18)
審査請求日　令和3年10月8日(2021.10.8)
(31)優先権主張番号　62/570,985
(32)優先日　平成29年10月11日(2017.10.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　597160510
リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
アメリカ合衆国10591－6707ニューヨーク州タリータウン、オールド・ソー・ミル・リバー・ロード777番
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田 誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田 博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田 淳
(74)代理人　100152489

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＰＮＰＬＡ３ Ｉ１４８Ｍの変異を発現している患者の肝疾患の治療におけるＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

Ｉ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質を有し、且つ機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を有することが検査において判定されているヒト対象に対して非アルコール性肝疾患またはアルコール性肝疾患の治療で使用するためのＨＳＤ１７Ｂ１３のアンチセンスＤＮＡもしくはＲＮＡあるいは小分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）阻害剤であって、

前記アルコール性肝疾患は、アルコール摂取の結果生じる肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含み、

前記非アルコール性肝疾患は、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、アルコール摂取が原因ではない肝硬変、アルコール摂取が原因ではない脂肪症またはアルコール摂取が原因ではない肝細胞癌の１以上を含む、アンチセンスＤＮＡもしくはＲＮＡあるいは小分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）阻害剤。

【請求項２】

前記ヒト対象に由来する試料が、ｉ）Ｉ１４８Ｍの変異を含むパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有３（ＰＮＰＬＡ３）タンパク質をコードする第１の核酸および機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする第２の核酸、および／またはｉｉ）Ｉ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質および機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を、含むかどうかを判定することと、

ｉ）で定義された前記第１の核酸および前記第２の核酸の双方および／またはｉｉ）で定義された前記タンパク質の双方が検出されると、ＨＳＤ１７Ｂ１３を阻害することによ

る肝疾患を治療するまたは抑制するための候補者としての前記ヒト対象を特定することとを、行うことによって、

前記ヒト対象が、ＨＳＤ１７Ｂ１３を阻害することによる非アルコール性肝疾患またはアルコール性肝疾患を治療するまたは抑制するための候補者であると特定されている請求項１に記載の阻害剤。

【請求項３】

前記ＰＮＰＬＡ３タンパク質の変異体が配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む請求項１または請求項２に記載の阻害剤。

【請求項４】

前記ＰＮＰＬＡ３タンパク質の変異体が配列番号４２に係るアミノ酸配列、または配列番号４２に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４８Ｍの変異を含むアミノ酸配列を含む請求項３に記載の阻害剤。

【請求項５】

前記ＰＮＰＬＡ３タンパク質の変異体をコードする核酸分子がゲノムＤＮＡである請求項１または請求項２に記載の阻害剤。

【請求項６】

前記ゲノムＤＮＡが配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む請求項５に記載の阻害剤。

【請求項７】

前記ゲノムＤＮＡが配列番号３１に係るヌクレオチド配列、または配列番号３１に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つ前記Ｉ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む請求項６に記載の阻害剤。

【請求項８】

前記ＰＮＰＬＡ３タンパク質の変異体をコードする核酸分子がｍＲＮＡである請求項１または請求項２に記載の阻害剤。

【請求項９】

前記ｍＲＮＡが配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む請求項８に記載の阻害剤。

【請求項１０】

前記ｍＲＮＡが配列番号３４に係るヌクレオチド配列、または配列番号３４に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つ前記Ｉ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む請求項９に記載の阻害剤。

【請求項１１】

前記ｍＲＮＡが配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む請求項８に記載の阻害剤。

【請求項１２】

前記ｍＲＮＡが配列番号３５に係るヌクレオチド配列、または配列番号３５に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つ前記Ｉ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む請求項１１に記載の阻害剤。

【請求項１３】

前記ＰＮＰＬＡ３タンパク質の変異体をコードする核酸分子がｃＤＮＡである請求項１または請求項２に記載の阻害剤。

【請求項１４】

前記ｃＤＮＡが配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む請求項１３に記載の阻害剤。

【請求項１５】

前記ｃＤＮＡが配列番号３８に係るヌクレオチド配列、または配列番号３８に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つ前記Ｉ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む請求項１４に記載の阻害剤。

【請求項１６】

前記ｃＤＮＡが配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む請求項１３に記載の阻害剤。

【請求項１７】

前記ｃＤＮＡが配列番号３９に係るヌクレオチド配列、または配列番号３９に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つ前記Ｉ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む請求項１６に記載の阻害剤。

【請求項１８】

肝疾患がアルコール性肝疾患である請求項１～１７のいずれか一項に記載の阻害剤。

【請求項１９】

前記アルコール性肝疾患がアルコールの摂取から生じる肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む請求項１８に記載の阻害剤。

【請求項２０】

肝疾患が非アルコール性肝疾患である請求項１～１７のいずれか一項に記載の阻害剤。

【請求項２１】

前記非アルコール性肝疾患が非アルコール性の脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）または非アルコール性の脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）を含む請求項２０に記載の阻害剤。

【請求項２２】

前記非アルコール性肝疾患がアルコール摂取が原因ではない肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む請求項２０に記載の阻害剤。

【請求項２３】

前記ヒト対象が機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてホモ接合型であるまたはヘテロ接合型である請求項１～２２のいずれか一項に記載の阻害剤。

【請求項２４】

前記ヒト対象が肥満である、請求項１～２３のいずれか一項に記載の阻害剤。

【請求項２５】

前記ヒト対象は脂肪肝を有する、請求項１～２４のいずれか一項に記載の阻害剤。

【請求項２６】

ＨＳＤ１７Ｂ１３のアンチセンスＤＮＡもしくはＲＮＡあるいは小分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）阻害剤を用いて、非アルコール性肝疾患またはアルコール性肝疾患を治療するまたは抑制するための候補者としてのヒト対象を特定する方法であって、前記方法は、

前記ヒト対象に由来する試料が

ｉ）Ｉ１４８Ｍの変異を含むパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有３（ＰＮＰＬＡ３）タンパク質をコードする第１の核酸及び機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする第２の核酸、及び／または

ｉｉ）Ｉ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質及び機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を、

含むかどうかを判定することと、

ｉ）で定義された前記第１の核酸および前記第２の核酸の双方及び／またはｉｉ）定義された前記タンパク質の双方が検出されるとＨＳＤ１７Ｂ１３のアンチセンスＤＮＡもしくはＲＮＡあるいは小分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）阻害剤を用いてＨＳＤ１７Ｂ１３を阻害することによって肝疾患を治療するまたは抑制するための候補者としての前記ヒト対象を特定することと、

を含み、

前記アルコール性肝疾患は、アルコール摂取の結果生じる肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含み、

前記非アルコール性肝疾患は、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、アルコール摂取が原因ではない肝硬変、アルコール摂取が原因ではない脂肪症またはアルコール摂取が原因ではない肝細胞癌の１以上を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】
配列表への言及
本出願には、２０１８年１０月１０日に作り出された２３８キロバイトのサイズの１８９２３８０１００２ＳＥＱと名付けられたテキストファイルとしての電子提出された配列表が含まれる。配列表は参照によって本明細書に組み入れられる。
【０００２】
分野
本開示は一般にプレシジョン医療の分野に関する。さらに詳しくは、本開示は、パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有３（ＰＮＰＬＡ３）のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ陽性であり、且つ肝疾患を有するまたは肝疾患に対して感受性を有する対象を特定し、そのような対象をヒドロキシステロイド１７－ベータデヒドロゲナーゼ１３（ＨＳＤ１７Ｂ１３）の阻害剤で治療する方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
特許、特許出願、受入番号、技術論文及び学術論文を含む種々の参考文献が本明細書全体を通して引用されている。各参考文献は全体として且つあらゆる目的で参照によって本明細書に組み入れられる。
【０００４】
慢性肝疾患及び肝硬変は２０１４年での３８，１７０の死亡（全死亡の１．５％）を占める米国における罹患率及び死亡率の主要な原因である（非特許文献１）。米国における肝硬変の最も一般的な病因は、２００４～２０１３年の間で肝移植を待ち望む患者の合わせて約８０％を占めるアルコール性肝疾患、慢性Ｃ型肝炎及び非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）である（非特許文献２）。米国におけるＮＡＦＬＤの推定される有病率は１９～４６パーセントの間であり（非特許文献３～５）、その主要なリスク因子である肥満の比率の増加とたぶん併せて（非特許文献６）時が経つにつれて上昇している（非特許文献７）。Ｃ型肝炎の治療は著しく進歩している一方で、アルコール性または非アルコール性の肝疾患及び肝硬変については根拠に基づく治療は今のところない。
【０００５】
以前のゲノムワイド関連解析（ＧＷＡＳ）は慢性肝疾患のリスクの上昇に関連する配列変異を同定している。最も確実に検証された関連は、ＰＮＰＬＡ３遺伝子によってコードされたパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有３における共通するミスセンス変異体とのものである。この変異体（ｒｓ７３８４０９、ｐ．Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ）は当初、肝臓トリグリセリドレベルの上昇と関連することが見いだされ（非特許文献８）、その後、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）（非特許文献９～１１）と関連することが見いだされた。膜貫通６スーパーファミリーメンバー２をコードするＴＭ６ＳＦ２におけるミスセンス変異体も非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）の高いリスクを付与する（非特許文献１２～１４）。ＰＮＰＬＡ３及びＴＭ６ＳＦ２における変異体が肝疾患をどのようにもたらすかはまだ完全には解明されていない（非特許文献１５～１８）。今日まで、慢性肝疾患から守る遺伝的変異体は同定されていない。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００６】
【文献】Ｋｏｃｈａｎｅｋ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ’ｌ．Ｖｉｔａｌ Ｓｔａｔ．Ｒｅｐ．，２０１６，６５，１－１２２
【文献】Ｗｏｎｇ，ｅｔ ａｌ．，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ，２０１５，１４８，５４７－５５５
【文献】Ｂｒｏｗｎｉｎｇ，ｅｔ ａｌ．，Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ，２００４，４０，１３８７－１３９５
【文献】Ｌａｚｏ，ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ． Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ．，２０１３，１７８，３８－４５

【文献】Williams,et al.,Gastroenterology,2011,140,124−131
【文献】Cohen,et al.,Science,2011,332,1519−1523
【文献】Younossi,et al.,Clin.Gastroenterol.Hepatol.,2011,9,524−530
【文献】Romeo,et al.,Nat.Genet.,2008,40,1461−5
【文献】Rotman,et al.,Hepatology,2010,52,894−903
【文献】Sookoian,et al.,J.LipidRes.,2009,50,2111−2116
【文献】Shen,et al.,J.Lipid Res.,2015,56,167−175
【文献】Kozlitina,et al.,Nat.Genet.,2014,46,352−6
【文献】Liu,et al.Nat.Commun.,2014,5,4309
【文献】Sookoian,et al.,Hepatology,2015,61,515−25
【文献】Smagris,et al.,J.Biol.Chem.,2016,291,10659−76
【文献】Mahdessian,et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,2014,111,8913−8
【文献】Huang,et al.,J.Biol.Chem.,2011,286,37085−93
【文献】Pirazzi,et al.,J.Hepatol.,2012,57,1276−82

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本開示は、肝疾患を治療するまたは抑制する候補者としてヒト対象を特定する方法を提供し、該方法は、対象に由来する試料が（ｉ）Ｉ１４８Ｍの変異を含むパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有３（ＰＮＰＬＡ３）タンパク質をコードする第１の核酸と機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする第２の核酸；及び／または（ｉｉ）Ｉ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質と機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を含むかどうかを判定することと、（ｉ）で定義されたような第１と第２の核酸の双方、及び／または（ｉｉ）で定義されたようなタンパク質の双方が検出されるとき、ＨＳＤ１７Ｂ１３を阻害することによって肝疾患を治療するまたは抑制する候補者として対象を特定することとを含む。

【０００８】

一部の実施形態では、第１の核酸分子はゲノムＤＮＡ、ｍＲＮＡまたはｍＲＮＡから得られるｃＤＮＡを含む。

一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置でＡＴＧコドンを含み；ｍＲＮＡは配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含み；配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含み；ｃＤＮＡは配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含み；またはｃＤＮＡは配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。

【０００９】

一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは、配列番号３１に係るヌクレオチド配列もしくは

配列番号３１に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み；ｍＲＮＡは配列番号３４に係るヌクレオチド配列もしくは配列番号３４に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み；ｍＲＮＡは配列番号３５に係るヌクレオチド配列もしくは配列番号３５に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み；ｃＤＮＡは配列番号３８に係るヌクレオチド配列もしくは配列番号３８に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み；またはｃＤＮＡは配列番号３９に係るヌクレオチド配列もしくは配列番号３９に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。

【００１０】

一部の実施形態では、第１の核酸を検出することは、第１の核酸の少なくとも一部を配列決定し、一部はＩ１４８Ｍの変異をコードするコドンを含むことを含み；または第１の核酸の一部と特異的にハイブリッド形成するプローブまたはプライマーと第１の核酸をハイブリッド形成させ、一部はＩ１４８Ｍの変異をコードするコドンを含むことを含む。

【００１１】

一部の実施形態では、プローブまたはプライマーは対立遺伝子に特異的なプローブまたはプライマーであり、その際、プローブまたはプライマーは任意で標識を含む。

一部の実施形態では、方法はさらに、対象がＩ１４８Ｍの変異についてホモ接合型またはヘテロ接合型であるかどうかを判定することを含む。

【００１２】

一部の実施形態では、第２の核酸はゲノムＤＮＡ、ｍＲＮＡまたはｍＲＮＡから得られるｃＤＮＡを含む。

一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号１に係る１２，６６７位に相当する位置にてアデニンを含み；ゲノムＤＮＡは配列番号１に係るヌクレオチド配列もしくは配列番号１に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つ機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み；ｍＲＮＡは配列番号３に係るヌクレオチド配列もしくは配列番号３に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つ機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み；ｍＲＮＡは配列番号４に係るヌクレオチド配列もしくは配列番号４に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つ機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み；ｍＲＮＡは配列番号７に係るヌクレオチド配列もしくは配列番号７に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つ機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み；ｍＲＮＡは配列番号１１に係るヌクレオチド配列もしくは配列番号１１に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つ機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み；ｃＤＮＡは配列番号１２に係るヌクレオチド配列もしくは配列番号１２に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つ機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み；ｃＤＮＡは配列番号１３に係るヌクレオチド配列もしくは配列番号１３に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つ機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み；ｃＤＮＡは配列番号１６に係るヌクレオチド配列もしくは配列番号１６に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つ機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み；またはｃＤＮＡは配列番号２０に係るヌクレオチド配列もしくは配列番号２０に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つ機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。

【００１３】

一部の実施形態では、第２の核酸を検出することは、第２の核酸を配列決定すること、または第２の核酸の一部と特異的にハイブリッド形成するプローブまたはプライマーと第

２の核酸をハイブリッド形成させることを含み、その際、一部は配列番号１に係る１２，６６７位に相当する位置にてアデニンを含む。

【００１４】

一部の実施形態では、プローブまたはプライマーは対立遺伝子に特異的なプローブまたはプライマーであり、その際、プローブまたはプライマーは任意で標識を含む。

一部の実施形態では、方法はさらに、試料にて機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３をコードする第２の核酸について対象はホモ接合型またはヘテロ接合型であるかどうかを判定することを含む。

【００１５】

一部の実施形態では、方法はさらに、対象にＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤を投与することを含む。

一部の実施形態では、肝疾患はアルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、アルコール性肝疾患は、アルコール摂取の結果生じる肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。

【００１６】

一部の実施形態では、肝疾患は非アルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）または非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）を含む。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患は、アルコール摂取が原因ではない肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。

【００１７】

本明細書に組み込まれ、本明細書の一部を構成する添付の図は、幾つかの態様を説明し、記載と一緒に本開示の原理を説明するのに役立つ。

【図面の簡単な説明】

【００１８】

【図１】発見と再現のコホートに由来する配列決定された欧州系の個人のベースラインの特徴を示す図である。

【図２－１】発見コホートにおけるｐ＜１．０×１０$^{-7}$で血清トランスアミナーゼのレベルに関連する一塩基変異体を示す図である。

【図２－２】発見コホートにおけるｐ＜１．０×１０$^{-7}$で血清トランスアミナーゼのレベルに関連する一塩基変異体を示す図である。

【図２－３】発見コホートにおけるｐ＜１．０×１０$^{-7}$で血清トランスアミナーゼのレベルに関連する一塩基変異体を示す図である。

【図２－４】発見コホートにおけるｐ＜１．０×１０$^{-7}$で血清トランスアミナーゼのレベルに関連する一塩基変異体を示す図である。

【図３－１】３つの別々の欧州系のコホートにおける発見コホートに由来する３５のエクソーム全体の有意な一塩基変異体の再現と共同のメタ解析を示す図である。

【図３－２】３つの別々の欧州系のコホートにおける発見コホートに由来する３５のエクソーム全体の有意な一塩基変異体の再現と共同のメタ解析を示す図である。

【図３－３】３つの別々の欧州系のコホートにおける発見コホートに由来する３５のエクソーム全体の有意な一塩基変異体の再現と共同のメタ解析を示す図である。

【図３－４】３つの別々の欧州系のコホートにおける発見コホートに由来する３５のエクソーム全体の有意な一塩基変異体の再現と共同のメタ解析を示す図である。

【図３－５】３つの別々の欧州系のコホートにおける発見コホートに由来する３５のエクソーム全体の有意な一塩基変異体の再現と共同のメタ解析を示す図である。

【図３－６】３つの別々の欧州系のコホートにおける発見コホートに由来する３５のエクソーム全体の有意な一塩基変異体の再現と共同のメタ解析を示す図である。

【図３－７】３つの別々の欧州系のコホートにおける発見コホートに由来する３５のエクソーム全体の有意な一塩基変異体の再現と共同のメタ解析を示す図である。

【図３－８】３つの別々の欧州系のコホートにおける発見コホートに由来する３５のエクソーム全体の有意な一塩基変異体の再現と共同のメタ解析を示す図である。

【図３－９】３つの別々の欧州系のコホートにおける発見コホートに由来する３５のエクソーム全体の有意な一塩基変異体の再現と共同のメタ解析を示す図である。
【図４－１】発見コホートにおける肝疾患表現型との１３のエクソーム全体の有意な及び再現する一塩基変異体の関連を示す図である。
【図４－２】発見コホートにおける肝疾患表現型との１３のエクソーム全体の有意な及び再現する一塩基変異体の関連を示す図である。
【図５】Ｄａｌｌａｓの肝臓試験及び小児肝臓試験に由来する遺伝子型を決定した多民族症例及び対照のベースラインの特徴を示す図である。
【図６－１】（パネルＡ及びＢ）ＨＳＤ１７Ｂ１３の周囲の領域におけるＧＨＳ発見コホートでのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ；Ａ）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ；Ｂ）のレベルについての領域関連プロットを示す図である。
【図６－２】（パネルＡ及びＢ）ＨＳＤ１７Ｂ１３の周囲の領域におけるＧＨＳ発見コホートでのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ；Ａ）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ；Ｂ）のレベルについての領域関連プロットを示す図である。
【図７】ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７スプライス変異体のホモ接合型参照（Ｔ／Ｔ）、ヘテロ接合型（Ｔ／ＴＡ）及びホモ接合型互性（ＴＡ／ＴＡ）の保有者におけるＰＮＰＬＡ３の発現を示す図である。
【図８】ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７の３つの遺伝子型（Ｔ／Ｔ、Ｔ／ＴＡ、ＴＡ／ＴＡ）における６３人のＰＮＰＬＡ３　ｒｓ７３８４０９の保有者（Ｃ／Ｃ及びＣ／Ｇ）の発現の差異を示す図である。
【図９】ＰＮＰＬＡ３　ｒｓ７３８４０９（ｐ.Ｉ１４８Ｍ）とＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７との間での遺伝的相互作用の解析を示す図である。
【図１０－１】（パネルＡ及びＢ）ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡはＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８Ｍに関連する肝損傷のリスクを軽減することを示す図である。
【図１０－２】（パネルＡ及びＢ）ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡはＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８Ｍに関連する肝損傷のリスクを軽減することを示す図である。
【図１１－１】（パネルＡ～Ｆ）ＰＮＰＬＡ３　ｒｓ７３８４０９（ｐ.Ｉ１４８Ｍ）及びＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７の遺伝子型による生の及び残余化したＡＬＴレベルを示す図である。
【図１１－２】（パネルＡ～Ｆ）ＰＮＰＬＡ３　ｒｓ７３８４０９（ｐ.Ｉ１４８Ｍ）及びＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７の遺伝子型による生の及び残余化したＡＬＴレベルを示す図である。
【図１１－３】（パネルＡ～Ｆ）ＰＮＰＬＡ３　ｒｓ７３８４０９（ｐ.Ｉ１４８Ｍ）及びＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７の遺伝子型による生の及び残余化したＡＬＴレベルを示す図である。
【図１２－１】（パネルＡ～Ｆ）ＰＮＰＬＡ３　ｒｓ７３８４０９（ｐ.Ｉ１４８Ｍ）及びＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７の遺伝子型による生の及び残余化したＡＳＴレベルを示す図である。
【図１２－２】（パネルＡ～Ｆ）ＰＮＰＬＡ３　ｒｓ７３８４０９（ｐ.Ｉ１４８Ｍ）及びＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７の遺伝子型による生の及び残余化したＡＳＴレベルを示す図である。
【図１２－３】（パネルＡ～Ｆ）ＰＮＰＬＡ３　ｒｓ７３８４０９（ｐ.Ｉ１４８Ｍ）及びＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７の遺伝子型による生の及び残余化したＡＳＴレベルを示す図である。
【図１３－１】（パネルＡ～Ｆ）ＨＳＤ１７Ｂ１３スプライス変異体のホモ接合型参照（Ｔ／Ｔ）、ヘテロ接合型（Ｔ／ＴＡ）及びホモ接合型互性（ＴＡ／ＴＡ）の保有者における４つの追加の新規のＨＳＤ１７Ｂ１３転写物（Ｅ～Ｈ）のｍＲＮＡの発現を示す図である。
【図１３－２】（パネルＡ～Ｆ）ＨＳＤ１７Ｂ１３スプライス変異体のホモ接合型参照（Ｔ／Ｔ）、ヘテロ接合型（Ｔ／ＴＡ）及びホモ接合型互性（ＴＡ／ＴＡ）の保有者におけ

る４つの追加の新規のＨＳＤ１７Ｂ１３転写物（Ｅ～Ｈ）のｍＲＮＡの発現を示す図である。
【図１３－３】（パネルＡ～Ｆ）ＨＳＤ１７Ｂ１３スプライス変異体のホモ接合型参照（Ｔ／Ｔ）、ヘテロ接合型（Ｔ／ＴＡ）及びホモ接合型互性（ＴＡ／ＴＡ）の保有者における４つの追加の新規のＨＳＤ１７Ｂ１３転写物（Ｅ～Ｈ）のｍＲＮＡの発現を示す図である。
【図１４－１】（パネルＡ及びＢ）ＧＨＳ発見コホートにおける血清トランスアミナーゼレベルとの一塩基変異体の関連のＭａｎｈａｔｔａｎプロット（左）及び分位点・分位点プロット（右）を示す図である。
【図１４－２】（パネルＡ及びＢ）ＧＨＳ発見コホートにおける血清トランスアミナーゼレベルとの一塩基変異体の関連のＭａｎｈａｔｔａｎプロット（左）及び分位点・分位点プロット（右）を示す図である。
【図１５－１】（パネルＡ及びＢ）ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡはアルコール性の及び非アルコールの肝疾患の表現型のリスクの低下と関連することを示す図である。
【図１５－２】（パネルＡ及びＢ）ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡはアルコール性の及び非アルコールの肝疾患の表現型のリスクの低下と関連することを示す図である。
【図１５－３】（パネルＡ及びＢ）ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡはアルコール性の及び非アルコールの肝疾患の表現型のリスクの低下と関連することを示す図である。
【図１６－１】（パネルＡ及びＢ）ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡはＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８Ｍに関連する肝損傷のリスクを軽減することを示す図である。
【図１６－２】（パネルＡ及びＢ）ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡはＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８Ｍに関連する肝損傷のリスクを軽減することを示す図である。
【図１７－１】（パネルＡ及びＢ）ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡは単純な脂肪症から脂肪性肝炎及び線維症への進行のリスクの低下に関連することを示す図である。
【図１７－２】（パネルＡ及びＢ）ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡは単純な脂肪症から脂肪性肝炎及び線維症への進行のリスクの低下に関連することを示す図である。
【図１８－１】（パネルＡ～Ｇ）ＨＳＤ１７Ｂ１３の新規転写物の発現、細胞内局在及び酵素活性を示す図である。
【図１８－２】（パネルＡ～Ｇ）ＨＳＤ１７Ｂ１３の新規転写物の発現、細胞内局在及び酵素活性を示す図である。
【図１８－３】（パネルＡ～Ｇ）ＨＳＤ１７Ｂ１３の新規転写物の発現、細胞内局在及び酵素活性を示す図である。
【図１８－４】（パネルＡ～Ｇ）ＨＳＤ１７Ｂ１３の新規転写物の発現、細胞内局在及び酵素活性を示す図である。
【図１９－１】（パネルＡ及びＢ）ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡは、ＰＮＰＬＡ３　Ｉ１４８Ｍに関連するアルコール性の及び非アルコールの肝疾患のリスクを軽減することを示す図である。各棒の上の数は対照／症例を表す。
【図１９－２】（パネルＡ及びＢ）ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡは、ＰＮＰＬＡ３　Ｉ１４８Ｍに関連するアルコール性の及び非アルコールの肝疾患のリスクを軽減することを示す図である。各棒の上の数は対照／症例を表す。
【発明を実施するための形態】
【００１９】
　本開示の追加の利点は、後に続く説明にてある程度述べられるであろうし、説明からある程度明らかであろう、または本明細書で開示されている実施形態の実践によって身に付けることができる。本開示の利点は、添付のクレームで特に指摘される要素及び組み合わ

せによって実現され、達成されるであろう。前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明の双方は例示及び説明的なもののみであり、請求項に係るような実施形態の制約ではないことが理解されるべきである。

【００２０】

説明

本開示の態様に関係する種々の用語が本明細書及びクレームの全体を通して使用される。そのような用語は、特に指示されない限り、当該技術における普通の意味を与えられるべきである。他の具体的に定義される用語は本明細書で提供される定義に一致するように解釈されるべきである。

【００２１】

明白に述べられない限り、本明細書で述べられる方法または態様はその工程が特定の順で実施されることを要求すると解釈されることは全く意図されない。従って、方法クレームがクレームまたは説明にて工程が特定の順序に限定されるべきであると具体的に述べない場合、どんな点でも順序が推測されることは全く意図されない。このことは、工程もしくは操作上の流れの配置に関する論理の問題、文法構成もしくは句読点に由来する明白な意味、または本明細書に記載されている態様の数もしくは種類を含む、解釈についての考えられる不明確な基準に対して成り立つ。

【００２２】

本明細書で使用されるとき、単数形態「ａ」、「ａｎ」及び「ｔｈｅ」は、文脈が明瞭に指示しない限り、複数の指示対象を含む。

本明細書で使用されるとき、用語「対象」及び「患者」は相互交換可能に使用される。対象には哺乳類を含む動物が含まれてもよい。哺乳類には限定しないで、家畜（たとえば、ウマ、ウシ、ブタ）、愛玩動物（たとえば、イヌ、ネコ）、実験動物（たとえば、マウス、ラット、ウサギ）及び非ヒト霊長類が挙げられる。一部の実施形態では、対象はヒトである。

【００２３】

本明細書で使用されるとき、「核酸」、「核酸分子」、「核酸配列」、「ポリヌクレオチド」または「オリゴヌクレオチド」は任意の長さのヌクレオチドの高分子形態を含むことができ、ＤＮＡ及び／またはＲＮＡを含んでもよく、一本鎖、二本鎖または多重鎖であることができる。核酸の一本鎖はその相補体も指す。

【００２４】

本明細書で使用されるとき、語句「に相当する」または文法的なその変形は、所与のアミノ酸配列または核酸配列または位置の番号付けの文脈で使用される場合、所与のアミノ酸配列または核酸配列が参照配列（たとえば、（機能的な）ＨＳＤ１７Ｂ１３（として挙動する機能的なまたは転写物）の核酸分子またはポリペプチドである本明細書での参照配列と）と比較されるときの特定された参照配列の番号付けを指す。言い換えれば、所与のポリマーの残基（たとえば、アミノ酸またはヌクレオチド）の数または残基（たとえば、アミノ酸またはヌクレオチド）の位置は、所与のアミノ酸または核酸の配列の範囲内での残基の実際の数的な位置によるのではなく参照配列に関して指定される。たとえば、所与のアミノ酸配列は、ギャップを導入して２つの配列間での残基の一致を最適化することによって参照配列に対して並べることができる。これらの場合、ギャップが存在するが、所与のアミノ酸または核酸の配列における残基の番号付けはそれが並べられている参照配列に関して行われる。

【００２５】

たとえば、語句「配列番号２に係る１２，６６７位に相当する位置にてチミンを含むＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードする核酸分子」（及び類似の語句）は、調べられるＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡの核酸配列が配列番号２に係るヌクレオチド配列に対して並べられれば、調べられるＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡは配列番号２に係る１２，６６７位に相当する位置にてチミンを含むことを意味する。

【００２６】

配列番号２に係る１２，６６７位に相当する位置にてチミンを含むＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードする核酸分子は、たとえば、所与のＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質と配列番号２の核酸配列との間で配列比較を行うことによって容易に同定することができる。同様に、配列番号４２に係る１４８位に相当する位置または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを有するＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質は、所与のＰＮＰＬＡ３タンパク質と配列番号４２または配列番号４３のアミノ酸配列との間で配列比較を行うことによって同定することができる。特定の配列番号の位置に相当する特定の位置で特定のヌクレオチドまたはアミノ酸を有する特定の核酸分子及びタンパク質を同定するために配列比較を行うのに使用することができる種々のコンピューターアルゴリズムが存在する。たとえば、パーセント配列同一性を同定するためのプログラムを用いて配列比較を行うことができる。核酸の範囲内での核酸配列またはポリペプチドの範囲内でのアミノ酸配列の特定の区間間でのパーセント同一性（またはパーセント相補性）は、ＢＬＡＳＴプログラム（基礎的な局所配列比較検索ツール）及びＰｏｗｅｒＢＬＡＳＴプログラム（Ａｌｔｓｃｈｕｌ，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，１９９０，２１５，４０３－４１０；Ｚｈａｎｇ及びＭａｄｄｅｎ，Ｇｅｎｏｍｅ　Ｒｅｓ．，１９９７，７，６４９－６５６）またはＣＬＵＳＴＡＬＷソフトウェア（Ｓｉｅｖｅｒｓ，ｅｔ　ａｌ．，２０１４，Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，１０７９，１０５－１１６）を用いて、またはＳｍｉｔｈ及びＷａｔｅｒｍａｎ（Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．，１９８１，２，４８２－４８９）のアルゴリズムを使用する初期設定を用いたＧａｐプログラム（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｐａｃｋａｇｅ，Ｖｅｒｓｉｏｎ　８　ｆｏｒ　Ｕｎｉｘ，Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｃｏｍｐｕｔｅｒ　Ｇｒｏｕｐ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｐａｒｋ，Ｍａｄｉｓｏｎ　Ｗｉｓ．）を使用することによって決定することができる。しかしながら、配列は手動で並べることもできる。本明細書では、参照がパーセント配列同一性に対して行われるのであれば、さらに高い比率の配列同一性が低いものより好まれる。

【００２７】

本開示は、ＨＳＤ１７Ｂ１３を阻害することによって肝疾患を治療するまたは抑制する候補者としてヒト対象を特定する方法；ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤を投与することを含む肝疾患を治療するまたは抑制する方法；対象にてＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ（本明細書では「Ｉ１４８Ｍ」とも呼ばれる）及び機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３を検出する方法；肝疾患に対して防御効果を有する対象を特定する方法；及び肝疾患の治療で使用するためのＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤を提供する。

【００２８】

本開示は、ＨＳＤ１７Ｂ１３を阻害することによって肝疾患を治療するまたは抑制する候補者としてのヒト対象を分類する方法；ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤を投与することを含む肝疾患を治療するまたは抑制する方法；対象にてＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ（本明細書では「Ｉ１４８Ｍ」とも呼ばれる）及び機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３を検出する方法；肝疾患に対して防御効果を有する対象を分類する方法；及び肝疾患の治療で使用するためのＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤を提供する。

【００２９】

本開示によれば、肝臓の脂肪滴タンパク質である１７ベータヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ１３をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３におけるスプライス変異体（ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡ）は低下したＡＬＴ（Ｐ＝４．２×１０$^{-12}$）及びＡＳＴ（Ｐ＝６．２×１０$^{-10}$）のレベルと再現性よく関連したことが観察されている。この変異体は対立遺伝子量に依存して、アルコール性及び非アルコール性の肝疾患（それぞれｒｓ７２６１３５６７：ＴＡ対立遺伝子について３８％、９５％信頼区間（ＣＩ）１９％～５２％及び１６％、９５％ＣＩ９％～２２％）及び肝硬変（それぞれｒｓ７２６１３５６７：ＴＡ対立遺伝子についてアルコール性及び非アルコール性の肝硬変に関して４４％、９５％ＣＩ２２～５９％及び２６％、９５％ＣＩ１２％～３８％）のリスクの低下と関連することも観察された。関連は２つの独立したコホートによって確認された。ｒｓ７２６１３５６７：

ＴＡは非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）の組織学的特徴の重症度の低下に関連し（脂肪肝疾患の個人の間での各ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡ対立遺伝子についての非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）にて２３％の減少、９５％ＣＩ１０％～３４％）、ＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８Ｍに関連する肝損傷を軽減した。ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡはステロイド基質に対する酵素活性で切り詰められたアイソフォーム欠損を生じる。従って、ＨＳＤ１７Ｂ１３における機能喪失変異はアルコール性及び非アルコール性の肝疾患及び脂肪症からＮＡＳＨへの進行のリスクの低下に関連した。米国特許出願公開番号ＵＳ２０１８／０２１６０８４（ＰＣＴ公開番号ＷＯ２０１８／１３６７０２に相当する）を全体として参照によって本明細書に組み入れる。

【００３０】

本開示は、ヒドロキシステロイド１７ベータデヒドロゲナーゼ１３（ＨＳＤ１７Ｂ１３）を阻害することによって肝疾患を治療するまたは抑制する候補者としてヒト対象を特定する方法を提供し、該方法は、対象に由来する試料がＩ１４８Ｍの変異を含むパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有３（ＰＮＰＬＡ３）タンパク質をコードする第１の核酸と機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする第２の核酸、及び／またはＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質と機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を含むかどうかを判定することと、第１の核酸及び第２の核酸の双方が検出され、及び／または双方のタンパク質が検出される場合、ＨＳＤ１７Ｂ１３を阻害することによって肝疾患を治療するまたは抑制する候補者として対象を特定することとを含む。

【００３１】

本開示はまた、ＨＳＤ１７Ｂ１３を阻害することによって肝疾患を治療するまたは抑制する候補者としての対象を分類する方法；ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤を投与することを含む肝疾患を治療するまたは抑制する方法；対象にてＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ（本明細書では「Ｉ１４８Ｍ」とも呼ばれる）及び機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３を検出する方法；肝疾患に対して防御効果を有する対象を分類する方法；及び肝疾患の治療で使用するためのＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤も提供する。

【００３２】

本開示はまた、患者にて肝疾患が治療され、または抑制されるようにＩ１４８Ｍの変異を含むパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有３（ＰＮＰＬＡ３）タンパク質を発現しているヒト肝疾患患者にヒドロキシステロイド１７ベータデヒドロゲナーゼ１３（ＨＳＤ１７Ｂ１３）の阻害剤を投与することを含む、肝疾患を治療するまたは抑制する方法も提供する。

【００３３】

本明細書に記載されている方法では、種々のＰＮＰＬＡ３及びＨＳＤ１７Ｂ１３のタンパク質及びそれをコードする核酸分子（たとえば、ゲノムＤＮＡ、ｍＲＮＡ、及びｍＲＮＡに由来するｃＤＮＡ）が検出され、発現され、または採用される。これらのＰＮＰＬＡ３及びＨＳＤ１７Ｂ１３のタンパク質及びそれをコードする核酸分子がさらに詳細に記載されている。

【００３４】

２つの野生型ＰＮＰＬＡ３タンパク質のアミノ酸配列は配列番号４０及び配列番号４１に記述されている。配列番号４０を有する野生型ＰＮＰＬＡ３タンパク質は長さ４８１のアミノ酸であるのに対して、配列番号４１を有する野生型ＰＮＰＬＡ３タンパク質は長さ４７７のアミノ酸である。配列番号４０を有する野生型ＰＮＰＬＡ３タンパク質は１４８位にてイソロイシンを有する。配列番号４１を有する野生型ＰＮＰＬＡ３タンパク質は１４４位にてイソロイシンを有する。

【００３５】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質は、配列番号４２に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配

列同一性を有し、且つ配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質は、配列番号４２に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質は、配列番号４２に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成る。

【００３６】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質は、配列番号４３に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質は、配列番号４３に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質は、配列番号４３に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成る。

【００３７】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質及び変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質は上記に記載されているタンパク質の断片であり、その際、断片は配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含み、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、断片は、コードされたポリペプチド（たとえば、配列番号４２または配列番号４３のアミノ酸配列を有するポリペプチド）の少なくとも約１０、少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約５５、少なくとも約６０、少なくとも約６５、少なくとも約７０、少なくとも約７５、少なくとも約８０、少なくとも約８５、少なくとも約９０、少なくとも約９５、少なくとも約１００、少なくとも約１５０、または少なくとも約２００の隣接するアミノ酸残基を含む。この点で、長い断片が短いものより好まれる。一部の実施形態では、断片は、コードされたポリペプチドの少なくとも約１０、少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約５５、少なくとも約６０、少なくとも約６５、少なくとも約７０、少なくとも約７５、少なくとも約８０、少なくとも約８５、少なくとも約９０、少なくとも約９５、または少なくとも約１００の隣接するアミノ酸残基を含む。この点で、長い断片が短いものより好まれる。

【００３８】

野生型ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするゲノムＤＮＡ分子の核酸配列は配列番号３０に記述されている。配列番号３０を有する野生型ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡは５１０９位にてシトシンを含む。配列番号３０を有する野生型ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡは５１０７位～５１０９位にてコドンＡＴＣを含む。

【００３９】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡ分子は、それぞれ配列番号４２または配列番号４３に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含み、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含むアミノ酸配列を含

むＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡ分子は、それぞれ配列番号４２または配列番号４３に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含み、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含むアミノ酸配列を含むＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡ分子は、それぞれ配列番号４２または配列番号４３に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００４０】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質または変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号３１に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号３１に係る５１０９位に相当する位置にてグアニンを含み、または配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてコドンＡＴＧを含む核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質または変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号３１に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号３１に係る５１０９位に相当する位置にてグアニンを含み、または配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてコドンＡＴＧを含む核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質または変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号３１に係るヌクレオチド配列を含む、またはそれから成る。

【００４１】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡ分子はゲノムＤＮＡ配列全体に満たないものを含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号３１の少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、少なくとも約５００、少なくとも約６００、少なくとも約７００、少なくとも約８００、少なくとも約９００、少なくとも約１０００、少なくとも約２０００、少なくとも約３０００、少なくとも約４０００、少なくとも約５０００、少なくとも約６０００、少なくとも約７０００、少なくとも約８０００、少なくとも約９０００、少なくとも約１００００、少なくとも約１１０００、または少なくとも約１１５００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡ分子は配列番号３１の少なくとも約１０００～少なくとも約２０００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。

【００４２】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡ分子は配列番号３１の少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも

約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、少なくとも約５００、少なくとも約６００、少なくとも約７００、少なくとも約８００、少なくとも約９００、少なくとも約１０００、少なくとも約１０００、少なくとも約１１００、少なくとも約１２００、少なくとも約１３００、少なくとも約１４００、少なくとも約１５００、少なくとも約１６００、少なくとも約１７００、少なくとも約１８００、少なくとも約１９００、少なくとも約２０００、少なくとも約２１００、少なくとも約２２００、少なくとも約２３００、少なくとも約２４００、または少なくとも約２５００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。

【００４３】

２つの野生型ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子の核酸配列は配列番号３２及び配列番号３３に記述されている。配列番号３２を有する野生型ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は４４４位にてシトシンを含む。配列番号３２を有する野生型ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は４４２位～４４４位にてコドンＡＵＣを含む。配列番号３３を有する野生型ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は４３２位にてシトシンを含む。配列番号３３を有する野生型ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は４３０位～４３２位にてコドンＡＵＣを含む。

【００４４】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は、それぞれ配列番号４２または配列番号４３に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含み、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含むアミノ酸配列を含むＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は、それぞれ配列番号４２または配列番号４３に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含み、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含むアミノ酸配列を含むＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は、それぞれ配列番号４２または配列番号４３に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００４５】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質をコードする変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は、配列番号３４に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号３４に係る４４４位に相当する位置にてグアニンを含む、または配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてコドンＡＵＧを含む核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質をコードする変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は、配列番号３４に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号３４に係る４４４位に相当する位置にてグアニンを含む、または配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてコドンＡＵＧを含む核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質をコードする変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は配列番号３４に係るヌクレオチド配列を含む、またはそれから成る。

【００４６】
一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は、配列番号３５に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号３５に係る４３２位に相当する位置にてグアニンを含む、または配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてコドンＡＵＧを含む核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は、配列番号３５に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号３５に係る４３２位に相当する位置にてグアニンを含む、または配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてコドンＡＵＧを含む核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は配列番号３５に係るヌクレオチド配列を含む、またはそれから成る。

【００４７】
一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ配列全体に満たないものを含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は、配列番号３４または配列番号３５の少なくとも約５、少なくとも約８、少なくとも約１０、少なくとも約１２、少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、少なくとも約５００、または少なくとも約６００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は、配列番号３４または配列番号３５の少なくとも約２００～少なくとも約５００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。この点で、さらに長いｍＲＮＡ分子は短いものより好まれる。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子は、配列番号３４または配列番号３５の少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、または少なくとも約５００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。この点で、さらに長いｍＲＮＡ分子は短いものより好まれる。一部の実施形態では、そのような変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子には、配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンをコードするコドン、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンをコードするコドンが含まれる。一部の実施形態では、そのような変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子には、配列番号３４に係る４４４位に相当する位置にてグアニン、または配列番号３５に係る４３２位に相当する位置にてグアニンが含まれる。一部の実施形態では、そのような変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子には、配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてコドンＡＵＧ、または配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてコドンＡＵＧが含まれる。

【００４８】
２つの野生型ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子の核酸配列は配列番号３６及び配列番号３７に記述されている。配列番号３６を有する野生型ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は４４４位にてシトシンを含む。配列番号３６を有する野生型ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は４４２位～４４４位にてコドンＡＴＣを含む。配列番号３７を有する野生型ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は４３２位にてシトシンを含む。配列番号３７を有する野生型ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は４３０位～４３２位にてコドンＡＴＣを含む。

【００４９】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は、それぞれ配列番号４２または配列番号４３に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含み、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含むアミノ酸配列を含むＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は、それぞれ配列番号４２または配列番号４３に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含み、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含むアミノ酸配列を含むＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は、それぞれ配列番号４２または配列番号４３に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００５０】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質をコードする変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は、配列番号３８に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号３８に係る４４４位に相当する位置にてグアニンを含む、または配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてコドンＡＴＧを含む核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質をコードする変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は、配列番号３８に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号３８に係る４４４位に相当する位置にてグアニンを含む、または配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてコドンＡＴＧを含む核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質をコードする変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は配列番号３８に係るヌクレオチド配列を含む、またはそれから成る。

【００５１】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は、配列番号３９に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号３９に係る４３２位に相当する位置にてグアニンを含む、または配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてコドンＡＴＧを含む核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は、配列番号３９に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有し、且つ配列番号３９に係る４３２位に相当する位置にてグアニンを含む、または配列番号３に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてコドンＡＴＧを含む核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は配列番号３９に係るヌクレオチド配列を含む、またはそれから成る。

【００５２】
一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ配列全体に満たないヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は、配列番号３８または配列番号３９の少なくとも約５、少なくとも約８、少なくとも約１０、少なくとも約１２、少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、少なくとも約５００、または少なくとも約６００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は、配列番号３８または配列番号３９の少なくとも約２００～少なくとも約５００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。この点で、さらに長いｃＤＮＡ分子は短いものより好まれる。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は、配列番号３８または配列番号３９の少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、または少なくとも約５００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。この点で、さらに長いｃＤＮＡ分子は短いものより好まれる。一部の実施形態では、そのような変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は、配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンをコードするコドン、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンをコードするコドンを含む。一部の実施形態では、そのような変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は、配列番号３８に係る４４４位に相当する位置にてグアニン、または配列番号３９に係る４３２位に相当する位置にてグアニンを含む。一部の実施形態では、そのような変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子は、配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてコドンＡＴＧ、または配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてコドンＡＴＧを含む。

【００５３】
機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連する４つのＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号２１（アイソフォームＡ）、配列番号２２（アイソフォームＢ）、配列番号２５（アイソフォームＥ）、及び配列番号２９（アイソフォームＩ）に記述されている。配列番号２１（アイソフォームＡ）を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は長さ３００のアミノ酸である。配列番号２２（アイソフォームＢ）を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は長さ２６４のアミノ酸である。配列番号２５（アイソフォームＥ）を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は長さ３２４のアミノ酸である。配列番号２９（アイソフォームＩ）を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は長さ２７１のアミノ酸である。

【００５４】
一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成る。

【００５５】
一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するＨＳＤ１７Ｂ１

３のアイソフォームタンパク質は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成る。

【００５６】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質は、配列番号２５（アイソフォームＥ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質は、配列番号２５（アイソフォームＥ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質は、配列番号２５（アイソフォームＥ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成る。

【００５７】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成る。

【００５８】

機能喪失ｒｓ７２６１３５６７　ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質（配列番号２）に関連する５つのＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号２３（アイソフォームＣ）、配列番号２４（アイソフォームＤ）、配列番号２６（アイソフォームＦ）、配列番号２７（アイソフォームＧ）、及び配列番号２８（アイソフォームＨ）に記述されている。配列番号２３（アイソフォームＣ）を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は長さ２６１のアミノ酸である。配列番号２４（アイソフォームＤ）を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は長さ２７４のアミノ酸である。配列番号２６（アイソフォームＦ）を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は長さ２８４のアミノ酸である。配列番号２７（アイソフォームＧ）を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は長さ２３８のアミノ酸である。配列番号２８（アイソフォームＨ）を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は長さ２９８のアミノ酸である。

【００５９】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３変異体タンパク質は、配列番号２３（アイソフォームＣ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３変異体タンパク質は、配列番号２３（アイソフォームＣ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３変異体タンパク質は、配列番号２３（アイソフォームＣ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成る。

【００６０】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３変異体タンパク質は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３変異体タンパク質は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３変異体タンパク質は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成る。

【００６１】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３変異体タンパク質は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３変異体タンパク質は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３変異体タンパク質は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成る。

【００６２】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３変異体タンパク質は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３変異体タンパク質は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３変異体タンパク質は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成る。

【００６３】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３変異体タンパク質は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％、少なく

とも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３変異体タンパク質は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に係るアミノ酸配列に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３変異体タンパク質は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成る。

【００６４】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質及び機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３変異体タンパク質は上記に記載されているタンパク質の断片である。一部の実施形態では、断片は、コードされているポリペプチド（たとえば、配列番号２１、配列番号２２、配列番号２３、配列番号２４、配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号２８、または配列番号２９のアミノ酸配列を有するポリペプチド）の少なくとも約１０、少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約５５、少なくとも約６０、少なくとも約６５、少なくとも約７０、少なくとも約７５、少なくとも約８０、少なくとも約８５、少なくとも約９０、少なくとも約９５、少なくとも約１００、少なくとも約１５０、または少なくとも約２００の隣接するアミノ酸残基を含む。この点で、さらに長い断片は短いものよりも好まれる。一部の実施形態では、断片は、コードされているポリペプチドの少なくとも約１０、少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約５５、少なくとも約６０、少なくとも約６５、少なくとも約７０、少なくとも約７５、少なくとも約８０、少なくとも約８５、少なくとも約９０、少なくとも約９５、または少なくとも約１００の隣接するアミノ酸残基を含む。この点で、さらに長い断片は短いものよりも好まれる。

【００６５】

機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子の核酸配列は配列番号１に記述されている。配列番号１を有する機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は１２，６６７位にてアデニンを含む。

【００６６】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００６７】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約

９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００６８】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２５（アイソフォームＥ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２５（アイソフォームＥ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２５（アイソフォームＥ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００６９】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００７０】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号１に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号１に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２１に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００７１】

機能喪失に関連するＨＳＤ１７Ｂ１３の変異体タンパク質をコードする変異体ＨＳＤ１

７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は配列番号２に記述されている。配列番号２を有する変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は１２,６６７位にてチミンを含む。

【００７２】

一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２３（アイソフォームＣ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２３（アイソフォームＣ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２３（アイソフォームＣ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００７３】

一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００７４】

一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００７５】

一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードす

る核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００７６】

一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００７７】

一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号２に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は配列番号２に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００７８】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子及び変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、ゲノムＤＮＡ配列全体に満たないものを含む。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子及び変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号１（機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ）または配列番号２（変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ）の少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、少なくとも約５００、少なくとも約６００、少なくとも約７００、少なくとも約８００、少なくとも約９００、少なくとも約１０００、少なくとも約２０００、少なくとも約３０００、少なくとも約４０００、少なくとも約５０００、少なくとも約６０００、少なくとも約７０００、少なくとも約８０００、少なくとも約９０００、少なくとも約１００００、少なくとも約１１０００、または少なくとも約１１５００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子及び変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号１（機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ）または配列番号２（変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ）の少なくとも約１０００～少なくとも約２０００の隣

接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。

【００７９】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子及び変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子は、配列番号１（機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ）または配列番号２（変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ）の少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、少なくとも約５００、少なくとも約６００、少なくとも約７００、少なくとも約８００、少なくとも約９００、少なくとも約１０００、少なくとも約１０００、少なくとも約１１００、少なくとも約１２００、少なくとも約１３００、少なくとも約１４００、少なくとも約１５００、少なくとも約１６００、少なくとも約１７００、少なくとも約１８００、少なくとも約１９００、少なくとも約２０００、少なくとも約２１００、少なくとも約２２００、少なくとも約２３００、少なくとも約２４００、または少なくとも約２５００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。

【００８０】

機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードする４つのＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物の核酸配列は、配列番号４４（転写物Ａ）、配列番号４５（転写物Ｂ）、配列番号４８（転写物Ｅ）、及び配列番号５２（転写物Ｉ）に記述されている。

【００８１】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は配列番号２１（アイソフォームＡ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００８２】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核

酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００８３】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２５（アイソフォームＥ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２５（アイソフォームＥ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は配列番号２５（アイソフォームＥ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００８４】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００８５】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号４４（転写物Ａ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号４４（転写物Ａ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タ

ンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は配列番号４４（転写物Ａ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００８６】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号４５（転写物Ｂ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号４５（転写物Ｂ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は配列番号４５（転写物Ｂ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００８７】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号４８（転写物Ｅ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号４８（転写物Ｅ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は配列番号４８（転写物Ｅ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００８８】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号５２（転写物Ｉ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号５２（転写物Ｉ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は配列番号５２（転写物Ｉ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００８９】

機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードする５つのＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物の核酸配列は、配列番号４６（転写物Ｃ）、配列番号４７（転写物Ｄ）、配列番号４９（転写物Ｆ）、配列番号５０（転写物Ｇ）、及び配列番号５１（転写物Ｈ）に記述されている。

【００９０】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２３（アイソフォームＣ）対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約

９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２３（アイソフォームＣ）対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２３（アイソフォームＣ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００９１】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００９２】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００９３】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１

７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００９４】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００９５】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号４６（転写物Ｃ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号４６（転写物Ｃ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は配列番号４６（転写物Ｃ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００９６】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号４７（転写物Ｄ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号４７（転写物Ｄ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は配列番号４７（転写物Ｄ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【００９７】
一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号４９（転写物Ｆ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号４９（転写物Ｆ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は配列番号４９（転写物Ｆ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。
【００９８】
一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号５０（転写物Ｇ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号５０（転写物Ｇ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は配列番号５０（転写物Ｇ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。
【００９９】
一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号５１（転写物Ｈ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号５１（転写物Ｈ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は配列番号５１（転写物Ｈ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。
【０１００】
一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物及び変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物はＲＮＡ転写物の配列に満たないものを含む。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物及び変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４８、もしくは配列番号５２（機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物）または配列番号４６、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５０、もしくは配列番号５１（変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物）の少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、少なくとも約５００、少なくとも約６００、少なくとも約７００、少なくとも約８００、少なくとも約９００、少なくとも約１０００、少なくとも約２０００、または少なくとも約２５００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ

転写物及び変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物はＲＮＡ転写物の配列に満たないものを含む。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物及び変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４８、もしくは配列番号５２（機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物）または配列番号４６、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５０、もしくは配列番号５１（変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物）の少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、または少なくとも約５００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物及び変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物は、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４８、もしくは配列番号５２（機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物）または配列番号４６、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５０、もしくは配列番号５１（変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物）の少なくとも約１０００～少なくとも約２０００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。

【０１０１】

機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードする４つのＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物の核酸配列は、配列番号５３（転写物Ａ）、配列番号５４（転写物Ｂ）、配列番号５７（転写物Ｅ）、及び配列番号６１（転写物Ｉ）に記述されている。

【０１０２】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１０３】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードす

る核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１０４】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２５（アイソフォームＥ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２５（アイソフォームＥ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２５（アイソフォームＥ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１０５】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１０６】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５３（転写物Ａ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５３（転写物Ａ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１

３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５３（転写物Ａ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１０７】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５４（転写物Ｂ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５４（転写物Ｂ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５４（転写物Ｂ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１０８】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５７（転写物Ｅ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５７（転写物Ｅ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５７（転写物Ｅ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１０９】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号６１（転写物Ｉ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号６１（転写物Ｉ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号６１（転写物Ｉ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１１０】

機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードする５つのＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物の核酸配列は、配列番号５５（転写物Ｃ）、配列番号５６（転写物Ｄ）、配列番号５８（転写物Ｆ）、配列番号５９（転写物Ｇ）、及び配列番号６０（転写物Ｈ）に記述されている。

【０１１１】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２３（アイソフォームＣ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくと

も約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２３（アイソフォームＣ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２３（アイソフォームＣ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１１２】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１１３】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１１４】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ

１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１１５】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１１６】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５５（転写物Ｃ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５５（転写物Ｃ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５５（転写物Ｃ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１１７】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５６（転写物Ｄ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５６（転写物Ｄ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５６（転写物Ｄ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１１８】
一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５８（転写物Ｆ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５８（転写物Ｆ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５８（転写物Ｆ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。
【０１１９】
一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５９（転写物Ｇ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５９（転写物Ｇ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５９（転写物Ｇ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。
【０１２０】
一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号６０（転写物Ｈ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号６０（転写物Ｈ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号６０（転写物Ｈ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。
【０１２１】
一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物はｃＤＮＡ転写物の配列に満たないものを含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は配列番号５３、配列番号５４、配列番号５７、または配列番号６１または配列番号５５、配列番号５６、配列番号５８、配列番号５９、または配列番号６０の少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、少なくとも約５００、少なくとも約６００、少なくとも約７００、少なくとも約８００、少なくとも約９００、少なくとも約１０００、少なくとも約２０００、または少なくとも約２５００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物はｃＤＮＡ転写物の配列に満たないものを含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５７、または配列番号６１または配列番号５５

、配列番号５６、配列番号５８、配列番号５９、または配列番号６０の少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、または少なくとも約５００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ転写物は、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５７、または配列番号６１または配列番号５５、配列番号５６、配列番号５８、配列番号５９、または配列番号６０の少なくとも約１０００～少なくとも約２０００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。

【０１２２】

機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードする４つのＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子の核酸配列は、配列番号３（転写物Ａ）、配列番号４（転写物Ｂ）、配列番号７（転写物Ｅ）、及び配列番号１１（転写物Ｉ）に記述されている。

【０１２３】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１２４】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１２５】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２５（アイソフォームＥ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２５（アイソフォームＥ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２５（アイソフォームＥ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１２６】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１２７】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号３（転写物Ａ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号３（転写物Ａ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号３（転写物Ａ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１２８】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号４（転写物Ｂ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９

３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号４（転写物Ｂ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号４（転写物Ｂ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１２９】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号７（転写物Ｅ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号７（転写物Ｅ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号７（転写物Ｅ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１３０】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号１１（転写物Ｉ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号１１（転写物Ｉ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号１１（転写物Ｉ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１３１】

機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードする５つのＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子の核酸配列は、配列番号５（転写物Ｃ）、配列番号６（転写物Ｄ）、配列番号８（転写物Ｆ）、配列番号９（転写物Ｇ）、及び配列番号１０（転写物Ｈ）に記述されている。

【０１３２】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２３（アイソフォームＣ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２３（アイソフォームＣ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少な

くとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２３（アイソフォームＣ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１３３】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１３４】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１３５】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では

、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１３６】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１３７】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号５（転写物Ｃ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号５（転写物Ｃ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号５（転写物Ｃ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１３８】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号６（転写物Ｄ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号６（転写物Ｄ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号６（転写物Ｄ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１３９】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号８（転写物Ｆ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号８（転写物Ｆ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号８（転写物Ｆ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１４０】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号９（転写物Ｇ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号９（転写物Ｇ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号９（転写物Ｇ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１４１】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号１０（転写物Ｈ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号１０（転写物Ｈ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号１０（転写物Ｈ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１４２】

一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、ｍＲＮＡ配列全体に満たないヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号３、配列番号４、配列番号７、または配列番号１１、または配列番号５、配列番号６、配列番号８、配列番号９、または配列番号１０の少なくとも約５、少なくとも約８、少なくとも約１０、少なくとも約１２、少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、少なくとも約５００、少なくとも約６００、少なくとも約７００、少なくとも約８００、または少なくとも約９００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号３、配列番号４、配列番号７、または配列番号１１、または配列番号５、配列番号６、配列番号８、配列番号９、または配列番号１０の少なくとも約２００～少なくとも約５００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。この点で、さらに長いｍＲＮＡ分子は短いものより好まれる。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は、配列番号３、配列番号４、配列番号７、または配列番号１１、または配列番号５、配列番号６、配列番号８、配列番号９、または配列番号１０の少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、または少なくとも約５００の隣接する

ヌクレオチドを含む、またはそれから成る。この点で、さらに長いｍＲＮＡ分子は短いものより好まれる。

【０１４３】

機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードする４つのＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子の核酸配列は、配列番号１２（転写物Ａ）、配列番号１３（転写物Ｂ）、配列番号１６（転写物Ｅ）、及び配列番号２０（転写物Ｉ）に記述されている。

【０１４４】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２１（アイソフォームＡ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１４５】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２２（アイソフォームＢ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１４６】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２５（アイソフォームＥ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、

配列番号２５（アイソフォームＥ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２５（アイソフォームＥ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１４７】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２９（アイソフォームＩ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１４８】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１２（転写物Ａ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１２（転写物Ａ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１２（転写物Ａ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１４９】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１３（転写物Ｂ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１３（転写物Ｂ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ

分子は、配列番号１３（転写物Ｂ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１５０】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１６（転写物Ｅ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１６（転写物Ｅ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１６（転写物Ｅ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１５１】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２０（転写物Ｉ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２０（転写物Ｉ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２０（転写物Ｉ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１５２】

機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードする５つのＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子の核酸配列は、配列番号１４（転写物Ｃ）、配列番号１５（転写物Ｄ）、配列番号１７（転写物Ｆ）、配列番号１８（転写物Ｇ）、及び配列番号１９（転写物Ｈ）に記述されている。

【０１５３】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２３（アイソフォームＣ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２３（アイソフォームＣ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２３（アイソフォームＣ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１５４】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳ

Ｄ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２４（アイソフォームＤ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１５５】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２６（アイソフォームＦ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１５６】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２７（アイソフォームＧ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１５７】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも

約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号２８（アイソフォームＨ）に係るアミノ酸配列を含む、またはそれから成るＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームタンパク質をコードする核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１５８】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１４（転写物Ｃ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１４（転写物Ｃ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１４（転写物Ｃ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１５９】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１５（転写物Ｄ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１５（転写物Ｄ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１５（転写物Ｄ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１６０】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１７（転写物Ｆ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１７（転写物Ｆ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１７（転写物Ｆ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１６１】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳ

Ｄ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１８（転写物Ｇ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１８（転写物Ｇ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１８（転写物Ｇ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１６２】

一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１９（転写物Ｈ）に対して少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１９（転写物Ｈ）に対して少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、または少なくとも約９９％の配列同一性を有する核酸配列を含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、機能喪失に関連するアイソフォームタンパク質をコードするＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１９（転写物Ｈ）に係る核酸配列を含む、またはそれから成る。

【０１６３】

一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子はｃＤＮＡ配列全体に満たないヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１６、または配列番号２０または配列番号１４、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１８、または配列番号１９の少なくとも約５、少なくとも約８、少なくとも約１０、少なくとも約１２、少なくとも約１５、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、少なくとも約５００、少なくとも約６００、少なくとも約７００、少なくとも約８００、または少なくとも約９００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１６、または配列番号２０または配列番号１４、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１８、または配列番号１９の少なくとも約２００～少なくとも約５００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。この点で、さらに長いｃＤＮＡ分子は短いものより好まれる。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１６、または配列番号２０または配列番号１４、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１８、または配列番号１９の少なくとも約５０、少なくとも約６０、少なくとも約７０、少なくとも約８０、少なくとも約９０、少なくとも約１００、少なくとも約２００、少なくとも約３００、少なくとも約４００、または少なくとも約５００の隣接するヌクレオチドを含む、またはそれから成る。この点で、さらに長いｃＤＮＡ分子は短いものより好まれる。

【０１６４】

本明細書に記載されているプローブ及びプライマーを用いて、本明細書に記載されている機能的なまたは変異体のＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡ分子、ｍＲＮＡ分子、またはｍＲＮＡ分子に由来するｃＤＮＡのいずれかとハイブリッド形成させることができる。プライマーを用いて、たとえば、本明細書に記載されている機能的なまたは変異体のＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡ分子、ｍＲＮＡ分子、またはｍＲＮＡ分子に由来するｃＤＮＡのいずれ

かの一部を増幅することができるので、増幅産物を、たとえば、検出することができ、または配列決定することができる。

【０１６５】

たとえば、プローブ及びプライマーを用いて、配列番号３０を含む野生型ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡ分子を含む、本明細書に記載されている野生型ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡ分子のいずれかとハイブリッド形成させることができる。プローブ及びプライマーを用いて、配列番号３２または配列番号３３を含む野生型ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子を含む、本明細書に記載されている野生型ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子のいずれかとハイブリッド形成させることもできる。プローブ及びプライマーを用いて、配列番号３６または配列番号３７を含む野生型ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子を含む、本明細書に記載されている野生型ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子のいずれかとハイブリッド形成させることもできる。

【０１６６】

プローブ及びプライマーを用いて、配列番号３１を含む変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡ分子を含む、本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡ分子のいずれかとハイブリッド形成させることもできる。プローブ及びプライマーを用いて、配列番号３４または配列番号３５を含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子を含む、本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ分子のいずれかとハイブリッド形成させることもできる。プローブ及びプライマーを用いて、配列番号３８または配列番号３９を含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子を含む、本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡ分子のいずれかとハイブリッド形成させることもできる。

【０１６７】

プローブを用いて、たとえば、本明細書に記載されている機能的なまたは変異体のＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子、ｍＲＮＡ分子またはｍＲＮＡ分子に由来するｃＤＮＡ分子のいずれかを検出することができる。プライマーを用いて、たとえば、本明細書に記載されている機能的なまたは変異体のＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子、ｍＲＮＡ分子またはｍＲＮＡ分子に由来するｃＤＮＡ分子のいずれかの一部を増幅することができるので、増幅産物を、たとえば、検出することができ、または配列決定することができる。

【０１６８】

たとえば、プローブ及びプライマーを用いて、配列番号１を含む機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子を含む、本明細書に記載されている機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子のいずれかとハイブリッド形成させることができる。プローブ及びプライマーを用いて、配列番号４４、配列番号４５、配列番号４８、または配列番号５２を含む機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物を含む、本明細書に記載されている機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物のいずれかとハイブリッド形成させることもできる。プローブ及びプライマーを用いて、配列番号５３、配列番号５４、配列番号５７、または配列番号６１を含む機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のＤＮＡ転写物を含む、本明細書に記載されている機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のＤＮＡ転写物のいずれかとハイブリッド形成させることもできる。プローブ及びプライマーを用いて、配列番号３、配列番号４、配列番号７、または配列番号１１を含む機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子を含む、本明細書に記載されている機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子のいずれかとハイブリッド形成させることもできる。プローブ及びプライマーを用いて、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１６、または配列番号２０を含む機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子を含む、本明細書に記載されている機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子のいずれかとハイブリッド形成させることもできる。

【０１６９】

プローブ及びプライマーを用いて、配列番号２を含む変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子を含む、本明細書に記載されている変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ分子のいずれかとハイブリッド形成させることもできる。プローブ及びプライマーを用いて、配列番号４６、配列番号４７、配列番号４９、配列番号５０、または配列番号５１を含む変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物を含む、本明細書に記載されている変異体ＨＳ

Ｄ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物のいずれかとハイブリッド形成させることもできる。プローブ及びプライマーを用いて、配列番号５５、配列番号５６、配列番号５８、配列番号５９、または配列番号６０を含む変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のＤＮＡ転写物を含む、本明細書に記載されている変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のＤＮＡ転写物のいずれかとハイブリッド形成させることもできる。プローブ及びプライマーを用いて、配列番号５、配列番号６、配列番号８、配列番号９、または配列番号１０を含む変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子を含む、本明細書に記載されている変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子のいずれかとハイブリッド形成させることもできる。プローブ及びプライマーを用いて、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１８、または配列番号１９を含むＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子を含む、本明細書に記載されているＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子のいずれかとハイブリッド形成させることもできる。

【０１７０】

一部の実施形態では、本明細書に記載されているプローブ及び／またはプライマーは本明細書で開示されている核酸分子またはその相補体のいずれかと特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含む。一部の実施形態では、プローブまたはプライマーはストリンジェントな条件下にて本明細書で開示されている核酸分子のいずれかと特異的にハイブリッド形成する。本開示はまた、温和な条件下にて本明細書で開示されている核酸分子またはその相補体のいずれかとハイブリッド形成する核酸配列を有する核酸分子も提供する。

【０１７１】

ＤＮＡのハイブリッド形成を促進する適当なストリンジェントな条件には、たとえば、５０℃での２×ＳＳＣによる洗浄が後に続く約４５℃での６×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（ＳＳＣ）が挙げられる（Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８９），６．３．１－６．３．６も参照のこと）。通常、ハイブリッド形成及び検出のためのストリンジェントな条件は、塩濃度がｐＨ７．０～８．３にて約１．５ＭのＮａイオン未満、通常、約０．０１～０．１ＭのＮａイオン濃度（または他の塩）であり、温度が短いプローブ（たとえば、１０～５０ヌクレオチド）については少なくとも約３０℃及び長いプローブ（たとえば、５０を超えるヌクレオチド）については少なくとも約６０℃であるものであろう。ストリンジェントな条件は、ホルムアミドのような不安定化剤に添加によっても達成されてもよい。例となる低ストリンジェントな条件には、３０～３５％のホルムアミド、１ＭのＮａＣｌ、１％のＳＤＳ（ドデシル硫酸ナトリウム）の緩衝溶液による３７℃でのハイブリッド形成及び５０～５５℃での１×～２×ＳＳＣ（２０×ＳＳＣ＝３．０ＭのＮａＣｌ／０．３Ｍのクエン酸三ナトリウム）による洗浄が挙げられる。例となる温和ストリンジェントな条件には、４０～４５％のホルムアミド、１.０ＭのＮａＣｌ、１％のＳＤＳにおける３７℃でのハイブリッド形成及び５５～６０℃での０．５×～１×ＳＳＣによる洗浄が挙げられる。例となる高ストリンジェントな条件には、５０％のホルムアミド、１ＭのＮａＣｌ、１％のＳＤＳにおける３７℃でのハイブリッド形成及び６０～６５℃での０．１×ＳＳＣによる洗浄が挙げられる。任意で、洗浄緩衝液は約０．１％～約１％のＳＤＳを含んでもよい。ハイブリッド形成の持続時間は約２４時間未満、普通、約４～約１２時間である。洗浄時間の持続時間は少なくとも、平衡に達するのに十分な時間の長さであろう。

【０１７２】

ハイブリッド形成反応では、特異性は通常、ハイブリッド形成後の洗浄の関数であり、決定的な因子は最終洗浄溶液のイオン強度及び温度である。ＤＮＡ－ＤＮＡハイブリッド形成については、$Ｔ_{ｍ}$はＭｅｉｎｋｏｔｈ及びＷａｈｌ，Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１９８４，１３８，２６７－２８４の方程式：$Ｔ_{ｍ}$＝８１．５℃＋１６．６（ｌｏｇ Ｍ）＋０．４１（％ＧＣ）－０．６１（％ホルム）－５００／Ｌ；から近似させることができ、式中、Ｍは一価のカチオンのモル濃度であり、％ＧＣはＤＮＡにおけるグアノシンとシトシンのヌクレオチドの比率であり、％ホルムはハイブリッド形成溶液におけるホルムアミドの比率であり、Ｌは塩基対におけるハイブリッドの長さである。$Ｔ_{ｍ}$は相補性の標

的配列の５０％が完全に一致するプローブとハイブリッド形成する温度（定義されイオン強度及びｐＨのもとで）である。T_mはミスマッチの各１％につき約１℃低下する；従って、T_m、ハイブリッド形成及び／または洗浄条件を調整して所望の同一性の配列とハイブリッド形成させることができる。たとえば、≧９０％同一性の配列が求められるのであれば、T_mは１０℃下げることができる。一般に、ストリンジェントな条件は、定義されたイオン強度及びｐＨにて特定の配列及びその相補体についての熱的融点（T_m）より約５℃低いように選択される。しかしながら、厳密にストリンジェントな条件は、熱的融点（T_m）より１℃、２℃、３℃または４℃低い温度でのハイブリッド形成及び／または洗浄を利用することができ；温和にストリンジェントな条件は、熱的融点（T_m）より６℃、７℃、８℃、９℃または１０℃低い温度でのハイブリッド形成及び／または洗浄を利用することができ；低ストリンジェントな条件は、熱的融点（T_m）より１１℃、１２℃、１３℃、１４℃、１５℃または２０℃低い温度でのハイブリッド形成及び／または洗浄を利用することができる。方程式、ハイブリッド形成及び洗浄の組成、及び所望のT_mを用いて、当業者はハイブリッド形成及び／または洗浄溶液のストリンジェントな条件における変動が本質的に記載されていることを理解するであろう。ミスマッチの所望の程度が４５℃（水溶液）または３２℃（ホルムアミド溶液）未満のT_mを生じるのであれば、さらに高い温度を使用することができるようにＳＳＣの濃度を上げることが最適である。

【０１７３】

本明細書に記載されているプローブは検出に役立つように標識に連結するまたは融合することができる。標識は直接検出可能（たとえば、蛍光色素分子）または間接的に検出可能（たとえば、ハプテン、酵素または蛍光色素分子消光剤）であることができる。そのような標識は、分光分析手段、光化学手段、生化学手段、免疫化学の手段または化学的な手段によって検出可能であることができる。そのような標識には、たとえば、放射線カウント装置で測定することができる放射性標識；視覚的に観察することができ、または分光光度計によって測定することができる色素、染料または他の色原体；スピン標識アナライザーによって測定することができるスピン標識；及び出力シグナルが好適な分子付加体の励起によって生成され、染料によって吸収される光による励起によって視覚化することができ、または標準の蛍光光度計もしくは画像化システムによって測定することができる蛍光標識（たとえば、蛍光色素分子）が挙げられる。標識はまた、たとえば、出力シグナルがシグナル化合物の化学修飾によって生成される化学発光物質；金属含有物質；または、たとえば、無色の基質からの着色生成物の形成のようなシグナルの酵素依存性の二次生成が発生する酵素であることもできる。用語「標識」は、その後基質と共に加えられるとコンジュゲート分子を用いて検出可能なシグナルを生成するようにコンジュゲート分子に選択的に結合することができる「タグ」またはハプテンを指すこともできる。たとえば、タグとしてビオチンを用い、次いで、西洋ワサビのペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）のアビジンまたはストレプトアビジンコンジュゲートを用いてタグに結合し、次いで比色基質（たとえば、テトラメチルベンジジン（ＴＭＢ））または蛍光性基質を用いてＨＲＰの存在を検出することができる。精製を円滑にするタグとして使用することができる例となる標識には、ｍｙｃ、ＨＡ、ＦＬＡＧまたは３ＸＦＬＡＧ、６ＸＨｉｓまたはポリヒスチジン、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）、マルトース結合タンパク質、エピトープタグ、または免疫グロブリンのＦｃ部分が挙げられるが、これらに限定されない。多数の標識には、たとえば、粒子、蛍光色素分子、ハプテン、酵素及びその比色性、蛍光性及び化学発光性の基質及び他の標識が挙げられる。

【０１７４】

プローブまたはプライマーは好適な長さを構成することができ、その非限定例には、少なくとも約５、少なくとも約８、少なくとも約１０、少なくとも約１１、少なくとも約１２、少なくとも約１３、少なくとも約１４、少なくとも約１５、少なくとも約１６、少なくとも約１７、少なくとも約１８、少なくとも約１９、少なくとも約２０、少なくとも約２１、少なくとも約２２、少なくとも約２３、少なくとも約２４、または少なくとも約２５のヌクレオチドの長さが挙げられる。一部の実施形態では、プローブまたはプライマー

は長さ少なくとも約１８のヌクレオチド～長さ少なくとも約２５のヌクレオチドを含む。プローブまたはプライマーは、約１０～約３５、約１０～約３０、約１０～約２５、約１２～約３０、約１２～約２８、約１２～約２４、約１５～約３０、約１５～約２５、約１８～約３０、約１８～約２５、約１８～約２４、または約１８～約２２の長さのヌクレオチドを含むことができる。一部の実施形態では、プローブまたはプライマーは、長さ約１８のヌクレオチド～約３０のヌクレオチドである。あるいは、一部の実施形態では、プローブは、少なくとも約２０、少なくとも約２５、少なくとも約３０、少なくとも約３５、少なくとも約４０、少なくとも約４５、少なくとも約５０、少なくとも約５５、少なくとも約６０、少なくとも約６５、少なくとも約７０、少なくとも約７５、少なくとも約８０、少なくとも約８５、少なくとも約９０、少なくとも約９５、または少なくとも約１００のヌクレオチドを含む、またはそれから成る。

【０１７５】

一部の実施形態では、プローブ及び／またはプライマーは、本明細書に記載されている野生型のＰＮＰＬＡ３もしくはＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子または変異体のＰＮＰＬＡ３もしくはＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子に対して少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、または１００％同一である核酸分子の少なくとも約１５の隣接するヌクレオチドとハイブリッド形成することができる。

【０１７６】

一部の実施形態では、プローブまたはプライマーはＤＮＡを含む。一部の実施形態では、プローブまたはプライマーはＲＮＡを含む。

本明細書に記載されているプローブ及びプライマーは変異特異的プローブ及び変異特異的プライマーであることもできる。変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸配列と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成するが、野生型ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸配列とは相補性ではない及び／またはそれとハイブリッド形成しないまたは特異的にハイブリッド形成しない核酸配列を含むことができる。この文脈で、「特異的にハイブリッド形成する」はプローブまたはプライマー（たとえば、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマー）が野生型ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子とはハイブリッド形成しないことを意味する。本明細書では、用語「特異的にハイブリッド形成する」は、プローまたはプライマーが指示された核酸分子と専らハイブリッド形成し、且つ別の核酸分子とハイブリッド形成しないことを意味する。従って、Ｉ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子と特異的にハイブリッド形成するプローまたはプライマーは、Ｉ１４８Ｍの変異を含まないＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子とはハイブリッド形成しない。変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、野生型ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸配列と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成するが、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸配列とは相補性ではない及び／またはそれとハイブリッド形成しないまたは特異的にハイブリッド形成しない核酸配列を含むこともできる。この文脈で、「特異的にハイブリッド形成する」は、プローブまたはプライマー（たとえば、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマー）が変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子とハイブリッド形成しないことを意味する。

【０１７７】

変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーはまた、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸配列と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成するが、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸配列とは相補性ではない及び／またはそれとハイブリッド形成しないまたは特異的ハイブリッド形成しない核酸配列を含むこともできる。この文脈では、「特異的にハイブリッド形成する」は、プローブまたはプライマー（たとえば、変異特異的プローブまたは

変異特異的プライマー）が機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸分子とはハイブリッド形成しないことを意味する。たとえば、この文脈では、「特異的にハイブリッド形成する」はプローブまたはプライマーが活性のない／機能喪失のＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸分子とハイブリッド形成しないことを意味する。変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸配列と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成するが、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸配列とは相補性ではない及び／またはそれとハイブリッド形成しないまたは特異的にハイブリッド形成しない核酸配列を含むこともできる。この文脈では、「特異的にハイブリッド形成する」は、プローブまたはプライマー（たとえば、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマー）が変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸分子とハイブリッド形成しないことを意味する。

【０１７８】

一部の実施形態では、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含むＰＮＰＬＡ３の核酸配列の一部と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含む。一部の実施形態では、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡの一部と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含む。一部の実施形態では、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡの一部と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含む。一部の実施形態では、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡの一部と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含む。一部の実施形態では、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡの一部と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含む。一部の実施形態では、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡの一部と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含む。

【０１７９】

一部の実施形態では、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、配列番号１に係る１２，６６７位に相当する位置にてアデニンを含むＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡの一部と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含む。一部の実施形態では、変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、配列番号２に係る１２，６６７位に相当する位置にてチミンを含むＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡの一部と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含む。

【０１８０】

一部の実施形態では、プローまたはプライマーがハイブリッド形成する核酸分子の一部は約１０～約２００、約１０～約１５０、約１０～約１００、約１０～約５０、約１０～約４０、約１０～約３０、または約１０～約２０のヌクレオチドを含み、特定の変異（たとえば、ＰＮＰＬＡ３のＩ１４８Ｍまたは対応する野生型ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質とは異なる変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の一部）をコードするコドンを含有する位置に相当するコドンを含む。一部の好まれる実施形態では、プローまたはプライマーがハイ

ブリッド形成する核酸分子の一部は約１０～約５０、約１０～約４０、約１０～約３０、または約１０～約２０のヌクレオチドを含み、特定の変異（たとえば、ＰＮＰＬＡ３のＩ１４８Ｍまたは対応する野生型ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質とは異なる変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の一部）をコードするコドンを含有する位置に相当するコドンを含む。

【０１８１】

本明細書に記載されているキットは、本明細書に記載されている野生型のＰＮＰＬＡ３及び／またはＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子のいずれか及び／または本明細書に記載されている変異体のＰＮＰＬＡ３及び／またはＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子のいずれかを検出する及び／または増幅するのに使用することができる検出及び／または増幅のアッセイ試薬を含むことができる。一部の実施形態では、そのような検出用及び／または増幅用のキットは本明細書に記載されている試薬（たとえば、プローブ及びプライマー）のいずれかを含有することができる。一部の実施形態では、基本的なキットは、本明細書で開示されている核酸分子のいずれかの遺伝子座について少なくとも１つのプローもしくはプライマー、または少なくとも２つのプローブもしくはプライマー、たとえば、変異特異的プローブもしくは変異特異的プライマーを有する容器を含むことができる。キットはまた任意で使用のための指示書も含むことができる。キットはまた、他の任意のキット成分、たとえば、増幅された遺伝子座のそれぞれに向けられた対立遺伝子ラダー、増幅用の十分量の酵素、増幅を円滑にするための増幅緩衝液、酵素活性を促進するための二価のカチオン溶液、増幅の間での鎖の伸長のためのｄＮＴＰ、電気泳動用の増幅された物質の調製のための負荷溶液、鋳型対照としてのゲノムＤＮＡ、分離媒体にて物質が予想どおりに移動することを保証するサイズマーカー、及びユーザーを教育し、使用でのエラーを限定するためのプロトコール及びマニュアルの１以上を含むこともできる。キットにおける種々の試薬の量は、たとえば、プロセスの最適感度のような多数の因子に応じて変化することもできる。手動適用で使用するための作業キットまたは自動化された試料調製、反応設定、検出器または分析器で使用するための作業キットを提供することはこれらの教示の範囲内にある。一部の実施形態では、キットは検出用の少なくとも１つの標識されたプローブ（たとえば、変異特異的プローブ）を含む。一部の実施形態では、本明細書で開示されているキットのいずれかはアニーリング反応を行うのに必要とされる製品及び試薬、ならびに指示書をさらに含むことができる。

【０１８２】

本開示は、本明細書に記載されている野生型ＰＮＰＬＡ３タンパク質のいずれかの存在を検出する方法を提供する。本開示はまた、本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質のいずれかの存在を検出する方法も提供する。本開示はまた、本明細書に記載されている野生型ＰＮＰＬＡ３の核酸分子（たとえば、本明細書に記載されているゲノムＤＮＡ分子、ｍＲＮＡ分子、及びｃＤＮＡ分子）のいずれかの存在を検出する方法も提供する。本開示はまた、本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３の核酸分子（たとえば、本明細書に記載されているゲノムＤＮＡ分子、ｍＲＮＡ分子、及びｃＤＮＡ分子）のいずれかの存在を検出する方法も提供する。

【０１８３】

本開示はまた、本明細書に記載されている機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質のいずれかの存在を検出する方法も提供する。本開示はまた、本明細書に記載されている変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質のいずれかの存在を検出する方法も提供する。本開示はまた、本明細書に記載されている機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子（たとえば、本明細書に記載されているゲノムＤＮＡ分子、ＲＮＡ転写物、ｃＤＮＡ転写物、ｍＲＮＡ分子、及びｃＤＮＡ分子）のいずれかの存在を検出する方法も提供する。本開示はまた、本明細書に記載されている変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子（たとえば、本明細書に記載されているゲノムＤＮＡ分子、ＲＮＡ転写物、ｃＤＮＡ転写物、ｍＲＮＡ分子、及びｃＤＮＡ分子）のいずれかの存在を検出する方法も提供する。

【０１８４】

本明細書に記載されている方法のいずれかの一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７

Ｂ１３タンパク質またはそれをコードする核酸分子が対象または患者にて検出される、またはそれを検出しようとする。一部の実施形態では、対象または患者は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を含む。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は本明細書に記載されている（それをコードする本明細書に記載されている核酸分子のいずれかによってコードされ得る）機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の１つである。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０に係るアミノ酸配列を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも９０％、少なくとも８０％、少なくとも７０％、少なくとも６０％、少なくとも５０％、少なくとも４０％、少なくとも３０％、少なくとも２０％、少なくとも１０％、少なくとも５％、または少なくとも１％を有する。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０に係るアミノ酸配列を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも９０％、少なくとも８０％、少なくとも７０％、少なくとも６０％、または少なくとも５０％を有する。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも９０％、少なくとも８０％、少なくとも７０％、少なくとも６０％、少なくとも５０％、少なくとも４０％、少なくとも３０％、少なくとも２０％、少なくとも１０％、少なくとも５％、または少なくとも１％を有する。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも７０％、少なくとも６０％、少なくとも５０％、少なくとも４０％、少なくとも３０％、少なくとも２０％、少なくとも１０％、少なくとも５％、または少なくとも１％を有する。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも５０％、少なくとも４０％、少なくとも３０％、少なくとも２０％、少なくとも１０％、少なくとも５％、または少なくとも１％を有する。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも３０％、少なくとも２０％、少なくとも１０％、少なくとも５％、または少なくとも１％を有する。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも９０％を有する。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも８０％を有する。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも７０％を有する。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも６０％を有する。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも５０％を有する。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも４０％を有する。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも３０％を有する。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも２０％を有する。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも１０％を有する。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも５％有する。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は、配列番号４０を有するＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の生物活性の少なくとも１％を有する。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の活性（たとえば、機能性）は、たとえば、オキシドレダクターゼ活性のアッセイを行うことによって決定することができる。

【０１８５】

集団内の遺伝子配列及びそのような遺伝子によってコードされるｍＲＮＡやタンパク質

は、たとえば、一塩基多型のような多型現象のゆえに変化することができることが理解される。本明細書で提供されている配列は単に例となる配列にすぎない。変異体のＰＮＰＬＡ３及びＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ及びポリペプチドの他の配列も可能である。

【０１８６】

生体試料は、対象に由来する細胞、組織または生体液に由来することができる。試料は臨床的に関連する組織、たとえば、骨髄試料、腫瘍生検、微細針吸引物、または体液、たとえば、血液、歯肉溝液、血漿、血清、リンパ液、腹水、嚢胞液または尿の試料を含んでもよい。一部の実施形態では、試料は頬内スワブを含む。本明細書で開示されている方法にて使用される試料は、アッセイの構成、検出法の性質、及び試料として使用される組織、細胞または抽出物に基づいて変化するであろう。生体試料は採用されるアッセイに応じて異なって処理することができる。たとえば、変異体ＰＮＰＬＡ３の核酸分子を検出する場合、ゲノムＤＮＡ用に試料を単離するまたは濃縮するように設計される予備処理を採用することができる。この目的に種々の技法を使用することができる。変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡのレベルを検出する場合、様々な技法を用いてｍＲＮＡの生体試料を濃縮することができる。ｍＲＮＡの存在もしくはレベルまたは特定の変異体のゲノムＤＮＡ遺伝子座の存在を検出する種々の方法を使用することができる。

【０１８７】

一部の実施形態では、特定のＰＮＰＬＡ３タンパク質またはＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質（たとえば、機能的なまたは変異体の）の存在または非存在は、本明細書に記載されている変異体のＰＮＰＬＡ３タンパク質またはＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質（たとえば、機能的なまたは変異体の）いずれかをコードするアミノ酸配列をタンパク質が含むかどうかを判定するためにタンパク質の少なくとも一部を配列決定することによって検出される。一部の実施形態では、特定のＰＮＰＬＡ３タンパク質またはＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質（たとえば、機能的なまたは変異体の）の存在または非存在は、本明細書に記載されている変異体のＰＮＰＬＡ３タンパク質またはＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質（たとえば、機能的なまたは変異体の）いずれか試料に存在するかどうかを判定するための、たとえば、ＥＬＩＳＡのような免疫アッセイを実施することによって検出される。

【０１８８】

一部の実施形態では、配列決定されるタンパク質の一部は約５～約１００、約５～約５０、約５～約４０、約５～約３０、約５～約２０、または約５～約１０のアミノ酸を含み、変異（たとえば、ＰＮＰＬＡ３のＩ１４８Ｍまたは対応する野生型ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質とは異なる変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の一部）を含有する位置に相当する位置を含む。一部の好まれる実施形態では、配列決定されるタンパク質の一部は約５～約２０、または約５～約１０のアミノ酸を含み、変異（たとえば、ＰＮＰＬＡ３のＩ１４８Ｍまたは対応する野生型ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質とは異なる変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の一部）を含有する位置に相当する位置を含む。

【０１８９】

タンパク質配列決定法の説明に役立つ非限定例には質量分光分析及びＥｄｍａｎ分解が挙げられるが、これらに限定されない。免疫アッセイの説明に役立つ例には、免疫沈降、ウエスタンブロット、免疫組織化学、ＥＬＩＳＡ、免疫細胞化学、フローサイトメトリー、及び免疫ＰＣＲが挙げられるが、これらに限定されない。種々の技法（たとえば、比色、蛍光、化学発光、または放射性）を用いて検出可能に標識されたポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体は免疫アッセイでの使用に好適である。

【０１９０】

一部の実施形態では、特定のＰＮＰＬＡ３の核酸分子またはＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子（たとえば、機能的なまたは変異体のゲノムＤＮＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ、ＲＮＡ転写物、またはｃＤＮＡ転写物）の存在または非存在は、核酸分子の少なくとも一部を配列決定して核酸分子が本明細書に記載されている変異体のＰＮＰＬＡ３の核酸分子またはＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子（たとえば、機能的なまたは変異体の）のいずれかに係る核酸配

列を含むかどうかを判定することによって検出される。

【０１９１】

一部の実施形態では、配列決定される核酸分子の一部は約１０～約２００、約１０～約１５０、約１０～約１００、約１０～約５０、約１０～約４０、約１０～約３０、または約１０～約２０のヌクレオチドを含み、且つ特定の変異（ＰＮＰＬＡ３のＩ１４８Ｍまたは対応する野生型ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質とは異なる変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の一部）をコードするコドンを含有する位置に相当するコドンを含む。一部の好まれる実施形態では、配列決定される核酸分子の一部は約１０～約５０、約１０～約４０、約１０～約３０または約１０～約２０のヌクレオチドを含み、且つ特定の変異（たとえば、ＰＮＰＬＡ３のＩ１４８Ｍまたは対応する野生型ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質とは異なる変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の一部）をコードするコドンを含有する位置に相当するコドンを含む。

【０１９２】

一部の実施形態では、対象における本明細書に記載されている特定のＰＮＰＬＡ３の核酸分子またはＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子（たとえば、機能的なまたは変異体のゲノムＤＮＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ、ＲＮＡ転写物、またはｃＤＮＡ転写物）のいずれかの存在または非存在を検出する方法は、対象から得られた生体試料でアッセイを行うことを含み、そのアッセイは生体試料における核酸分子が本明細書に記載されている特定のＰＮＰＬＡ３の核酸分子またはＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子（たとえば、機能的なまたは変異体のゲノムＤＮＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ、ＲＮＡ転写物、またはｃＤＮＡ転写物）のいずれかを含むかどうかを判定する。一部の実施形態では、生体試料は細胞または細胞溶解物を含む。そのような方法はさらに、たとえば、対象から生体試料を得ることと、任意でｍＲＮＡをｃＤＮＡに逆転写することと、アッセイを行うこととを含むことができる。そのようなアッセイは、たとえば、本明細書に記載されている特定の核酸分子の特定の位置の同一性を判定することを含むことができる。

【０１９３】

たとえば、アッセイは、配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む、または配列番号４３に係る１４４位もしくはその隣接する部分に相当する位置にてメチオニンを含むＰＮＰＬＡ３の核酸配列の一部と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含む変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーの使用を含むことができる。一部の実施形態では、アッセイは、配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位またはその隣接する部分に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡの一部と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含む変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーの使用を含むことができる。一部の実施形態では、アッセイは、配列番号３４に係る４４２位～４４４位またはその隣接する部分に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡの一部と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含む変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーの使用を含むことができる。一部の実施形態では、アッセイは、配列番号３５の４３０位～４３２位またはその隣接する部分に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡの一部と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含む変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーの使用を含むことができる。一部の実施形態では、アッセイは、配列番号３８に係る４４２位～４４４位またはその隣接する部分に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡの一部と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含む変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーの使用を含むことができる。一部の実施形態では、アッセイは、配列番号３９に係る４３０位～４３２位またはその隣接する部分に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡの一部と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異

的にハイブリッド形成する核酸配列を含む変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーの使用を含むことができる。

【０１９４】

一部の実施形態では、アッセイは、配列番号１に係る１２，６６７位またはその隣接する部分に相当する位置にてアデニンを含むＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡの一部と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含む変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーの使用を含むことができる。一部の実施形態では、アッセイは、配列番号２に係る１２，６６７位またはその隣接する部分に相当する位置にてチミンを含むＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡの一部と相補性である及び／またはそれとハイブリッド形成するまたは特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含む変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーの使用を含むことができる。

【０１９５】

一部の実施形態では、アッセイは、対象に由来する生体試料に存在する本明細書に記載されている核酸分子の少なくとも一部を配列決定することを含み、その際、配列決定される一部は本明細書で開示されている一部を含む。たとえば、配列決定される一部は、配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含むＰＮＰＬＡ３の核酸配列の一部であることができる。一部の実施形態では、配列決定される一部は、配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡの一部であることができる。一部の実施形態では、配列決定される一部は、配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡの一部であることができる。一部の実施形態では、配列決定される一部は、配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡの一部であることができる。一部の実施形態では、配列決定される一部は、配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡの一部であることができる。一部の実施形態では、配列決定される一部は、配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡの一部であることができる。

【０１９６】

一部の実施形態では、配列決定される一部は、配列番号１に係る１２，６６７位に相当する位置にてアデニンを含むＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡの一部であることができる。一部の実施形態では、配列決定される一部は、配列番号２に係る１２，６６７位に相当する位置にてチミンを含むＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡの一部であることができる。

【０１９７】

一部の実施形態では、アッセイは、（ａ）本明細書で特定されている核酸分子の一部に隣接する（たとえば、配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含むＰＮＰＬＡ３の核酸配列の一部に隣接する；配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡの一部に隣接する；配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡの一部に隣接する；配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡの一部に隣接する；配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡの一部に隣接する；配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡの一部に隣接する；配列番号１に係る１２，６６７位に相当する位置にてアデニンを含むＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡの一部に隣接する；または配列番号２に係る１２，６６７位に相当する位置にてチミンを含むＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡの一部に隣接する）領域とハイブリッド形成するプライマー（または変異特異的プライマー）に生体試料を接触させることと；（ｂ）変化した

部位（たとえば、配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含むＰＮＰＬＡ３の核酸配列の一部；配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡの一部；配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡの一部；配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡの一部；配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡの一部；配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡの一部；配列番号１に係る１２，６６７位に相当する位置にてアデニンを含むＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡの一部；または配列番号２に係る１２，６６７位に相当する位置にてチミンを含むＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡの一部）を越えたヌクレオチドの位置に相当する核酸分子の位置を少なくとも通ってプライマーを伸長することと；（ｃ）プライマーの伸長産物が本明細書に記載されている変異体または野生型のＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子のいずれかの核酸配列を含むかどうか判定することとを含む。

【０１９８】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡだけが分析される。一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡだけが分析される。一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡから得られるＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡだけが分析される。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡだけが分析される。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡだけが分析される。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡから得られるＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡだけが分析される。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物だけが分析される。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３のＲＮＡ転写物から得られるＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡだけが分析される。

【０１９９】

一部の実施形態では、アッセイは、ストリンジェントな条件下で本明細書に記載されている特定の変異体ＰＮＰＬＡ３の核酸分子または変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子（たとえば、変異体のゲノムＤＮＡ分子、ｍＲＮＡ分子、ｃＤＮＡ分子、ＲＮＡ転写物、またはｃＤＮＡ転写物のいずれか）のいずれかと特異的にハイブリッド形成し、対応する機能的な核酸分子と特異的にハイブリッド形成しないプライマーまたはプローブに生体試料を接触させることと、ハイブリッド形成が発生しているかどうかを判定することとを含む。

【０２００】

一部の実施形態では、アッセイは、ストリンジェントな条件下で本明細書に記載されている特定の変異体ＰＮＰＬＡ３の核酸分子（たとえば、変異体のゲノムＤＮＡ分子、ｍＲＮＡ分子、ｃＤＮＡ分子、ＲＮＡ転写物、またはｃＤＮＡ転写物のいずれか）または機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸分子（たとえば、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードするゲノムＤＮＡ分子、ｍＲＮＡ分子、ｃＤＮＡ分子、ＲＮＡ転写物、またはｃＤＮＡ転写物のいずれか）のいずれかと特異的にハイブリッド形成し、且つそれぞれ野生型ＰＮＰＬＡ３または変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３をコードする対応する核酸分子と特異的にハイブリッド形成しないプライマーまたはプローブに生体試料を接触させることと、ハイブリッド形成が発生しているかどうかを判定することとを含む。

【０２０１】

一部の実施形態では、アッセイは、ＲＮＡの配列決定（ＲＮＡ－Ｓｅｑ）を含む。一部の実施形態では、アッセイは逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ）を介したｍＲＮＡのｃＤＮＡへの逆転写も含む。

【０２０２】

そのようなプローブ及びプライマーは高ストリンジェントなハイブリッド形成の条件下で標的配列と特異的にハイブリッド形成することができる。標的核酸配列とは異なり、且つ標的核酸配列を特異的に検出する及び／または特定する能力を保持するプローブが従来の方法によって設計されてもよいが、プローブ及びプライマーは標的配列との隣接するヌ

クレオチドの完全な核酸配列同一性を有してもよい。従って、プローブ及びプライマーは、標的核酸分子との少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９１％、少なくとも約９２％、少なくとも約９３％、少なくとも約９４％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、または１００％の配列同一性または相補性を共有することができる。

【０２０３】

プローブが、核酸分子へのプローブの結合を可能にする条件下で生体試料における核酸分子とハイブリッド形成する場合、この結合は検出することができ、生体試料における特定の変異体もしくは野生型のＰＮＰＬＡ３または野生型もしくは機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３遺伝子座の存在、または特定の変異体もしくは野生型のＰＮＰＬＡ３または変異体もしくは機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡもしくはｃＤＮＡの存在もしくはレベルを指し示すことを可能にする。結合されたプローブのそのような同定は記載されている。特異的なプローブは、変異体もしくは野生型のＰＮＰＬＡ３または変異体もしくは機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３の遺伝子の特定の領域に対して少なくとも約８０％、約８０％～約８５％、約８５％～約９０％、約９０％～約９５％、及び約９５％～約１００％の同一性（または相補性）の配列を含んでもよい。特異的なプローブは、変異体もしくは野生型のＰＮＰＬＡ３または変異体もしくは機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡの特定の領域に対して少なくとも約８０％、約８０％～約８５％、約８５％～約９０％、約９０％～約９５％、及び約９５％～約１００％同一の（または相補性の）配列を含んでもよい。特異的なプローブは、変異体もしくは野生型のＰＮＰＬＡ３または変異体もしくは機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡの特定の領域に対して少なくとも約８０％、約８０％～約８５％、約８５％～約９０％、約９０％～約９５％、及び約９５％～約１００％同一の（または相補性の）配列を含んでもよい。

【０２０４】

一部の実施形態では、生体試料の特定の核酸相補体が特定の機能的なまたは変異体のＰＮＰＬＡ３タンパク質またはＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸配列を含むかどうかを判定するために、対象とする部位をコードする位置（たとえば、本明細書に記載されている位置のいずれか）に隣接する５’隣接配列に由来する第１のプライマーと対象とする同じ部位をコードする位置に隣接する３’隣接配列に由来する第２のプライマーとを含むプライマー対を用いた核酸増幅法に生体試料を供して、特定の機能的なまたは変異体のＰＮＰＬＡ３タンパク質またはＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の存在について診断に用いるアンプリコンを作製してもよい。たとえば、ＰＮＰＬＡ３に関して、アンプリコンは配列番号４２に係る１４８位に相当する位置をコードするヌクレオチド配列を含んでもよい。ＨＳＤ１７Ｂ１３に関して、アンプリコンは配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当するヌクレオチド配列を含んでもよい。一部の実施形態では、アンプリコンは長さでプライマー対にヌクレオチド塩基対１つを加えて合わせた長さからＤＮＡ増幅プロトコールによって作製可能なアンプリコンの長さまでに及んでもよい。この距離はヌクレオチド塩基対１つから増幅反応の限度まで、または約２０，０００のヌクレオチド塩基対までに及ぶことができる。任意で、プライマー対は、対象とする部位をコードする位置及び対象とする部位をコードする位置の各側での少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０以上のヌクレオチドを含む領域に隣接する。類似のアンプリコンはｍＲＮＡ配列及び／またはｃＤＮＡ配列から生成することができる。

【０２０５】

プローブ及びプライマーを調製し、使用する代表的な方法は、たとえば、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２ｎｄ Ｅｄ．，Ｖｏｌ．１－３，ｅｄ．Ｓａｍｂｒｏｏｋ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．１９８９（ｈｅｒｅｉｎａｆｔｅｒ，“Ｓａｍｂｒｏｏｋ，ｅｔ ａｌ．，１９８９”）；Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ａｕｓｕｂｅｌ，ｅｔ ａｌ．，Ｇｒｅｅｎｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ ａｎｄ Ｗ

ｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９２（ｗｉｔｈ ｐｅｒｉｏｄｉｃ ｕｐｄａｔｅｓ）（ｈｅｒｅｉｎａｆｔｅｒ，“Ａｕｓｕｂｅｌ，ｅｔ ａｌ．，１９９２”）；及びＩｎｎｉｓ，ｅｔ ａｌ．，ＰＣＲ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ：Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ：Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，１９９０）に記載されている。ＰＣＲのプライマー対は、たとえば、その目的を対象とするコンピュータープログラム、たとえば、Ｖｅｃｔｏｒ ＮＴＩバージョン１０（Ｉｎｆｏｒｍａｘ Ｉｎｃ．，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．）；ＰｒｉｍｅｒＳｅｌｅｃｔ（ＤＮＡＳＴＡＲ Ｉｎｃ．，Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓ．）；及びＰｒｉｍｅｒ３（バージョン０．４．０．ＣＯＰＹＲＧＴ．，１９９１，Ｗｈｉｔｅｈｅａｄ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｆｏｒ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，Ｍａｓｓ．）におけるＰＣＲプライマー解析ツールを使用することによって既知の配列から導き出すことができる。さらに、ガイドラインを用いて配列を視覚的に走査することができ、プライマーを手動で同定することができる。

【０２０６】

核酸のハイブリッド形成または増幅または配列決定の方法を用いて、機能的なまたは変異体のＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３の遺伝子座の存在、及び／または機能的なまたは変異体のＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡまたはｍＲＮＡから作られるｃＤＮＡのレベルを特異的に検出することができる。一部の実施形態では、核酸分子は、機能的なもしくは変異体のＰＮＰＬＡ３もしくはＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸の領域を増幅するためのプライマーとして使用することができ、あるいは核酸分子は、機能的なもしくは変異体のＰＮＰＬＡ３もしくはＨＳＤ１７Ｂ１３の遺伝子座を含む核酸分子または機能的なもしくは変異体のＰＮＰＬＡ３もしくはＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡもしくはｍＲＮＡから作られるｃＤＮＡを含む核酸分子と、たとえば、ストリンジェントな条件下で特異的にハイブリッド形成するためのプローブとして使用することができる。

【０２０７】

たとえば、核酸の配列決定、核酸のハイブリッド形成及び核酸の増幅を含む種々の技法が当該技術で利用できる。核酸の配列決定法の説明に役立つ例には、連鎖停止剤（Ｓａｎｇｅｒ）配列決定及び色素停止剤配列決定が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２０８】

他の方法には、精製したＤＮＡ、増幅したＤＮＡ及び固定した細胞の調製物に対して向けられた標識したプライマーまたはプローブを使用すること（蛍光原位置ハイブリッド形成（ＦＩＳＨ））を含む、配列決定以外の核酸ハイブリッド形成法が含まれる。一部の方法では、検出に先立ってまたは検出と同時に標的核酸が増幅されてもよい。核酸増幅法の説明に役立つ例には、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、リガーゼ連鎖反応（ＬＣＲ）、鎖置換増幅（ＳＤＡ）、及び核酸配列に基づく増幅（ＮＡＳＢＡ）が挙げられるが、これらに限定されない。他の方法にはリガーゼ連鎖反応、鎖置換増幅及び好熱性ＳＤＡ（ｔＳＤＡ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２０９】

増幅されていないまたは増幅されたポリヌクレオチドを検出するのに、たとえば、ハイブリッド形成保護アッセイ（ＨＰＡ）、リアルタイムでの増幅プロセスの定量的評価、及び当初試料に存在するが、リアルタイム増幅に基づかない標的配列の量を測定することを含む任意の方法を使用することができる。

【０２１０】

提供されるのはまた、配列の増幅を必ずしも必要としない、且つ、たとえば、サザンブロット（ＤＮＡ：ＤＮＡ）ハイブリッド形成、原位置ハイブリッド形成（ＩＳＨ）、及び染色体物質の蛍光原位置ハイブリッド形成（ＦＩＳＨ）に基づく核酸を同定する方法である。サザンブロッティングを用いて特定の核酸配列を検出することができる。そのような方法では、試料から抽出される核酸が断片化され、マトリクスゲル上にて電気泳動で分離され、膜フィルターに移される。フィルターに結合した核酸を対象とする配列と相補性の標識したプローブとのハイブリッド形成に供する。フィルターに結合したハイブリッド形

成したプローブを検出する。そのような方法では、プロセスには、本明細書に記載されているまたは例示されているプローブのいずれかを用いたハイブリッド形成が含まれ得る。

【０２１１】

ハイブリッド形成法では、プローブまたはプライマーがその標的と特異的にハイブリッド形成するようにストリンジェントな条件を採用することができる。一部の実施形態では、ストリンジェントな条件下でのポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、標的配列（たとえば、機能的なまたは変異体のＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３の遺伝子座、機能的なまたは変異体のＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡまたは機能的なまたは変異体のＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ）と、他の配列（たとえば、対応する機能的なまたは変異体のＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３の遺伝子座、機能的なまたは変異体のＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡまたは機能的なまたは変異体のＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ）よりも検出可能に高い程度に、たとえば、バックグラウンドより１０倍越えを含めてバックグラウンドより少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍以上の高い程度にハイブリッド形成するであろう。一部の実施形態では、ストリンジェントな条件下でのポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、他の配列よりも少なくとも２倍の検出可能に高い程度にその標的配列とハイブリッド形成するであろう。一部の実施形態では、ストリンジェントな条件下でのポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、他の配列よりも少なくとも３倍の検出可能に高い程度にその標的配列とハイブリッド形成するであろう。一部の実施形態では、ストリンジェントな条件下でのポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、他の配列よりも少なくとも４倍の検出可能に高い程度にその標的配列とハイブリッド形成するであろう。一部の実施形態では、ストリンジェントな条件下でのポリヌクレオチドのプライマーまたはプローブは、他の配列よりもバックグラウンドより１０倍を超える検出可能に高い程度にその標的配列とハイブリッド形成するであろう。ストリンジェントな条件は配列依存性であり、異なる状況では異なるであろう。ハイブリッド形成のストリンジェントな条件及び／または洗浄条件を制御することによって、プローブに対して１００％相補性である標的配列を同定することができる（相同性プロービング）。あるいは、ストリンジェントな条件を調整して同一性の低い程度が検出されるように配列にて若干のミスマッチを可能にすることができる（非相同性プロービング）。

【０２１２】

一部の実施形態では、検出する工程は、対象とする部位をコードする核酸分子の少なくとも一部（たとえば、本明細書に記載されている一部のいずれか）を増幅することと；検出可能な標識で核酸分子を標識することと；プローブを含む支持体に標識した核酸を接触させ、その際、プローブがストリンジェントな条件下で対象とする部位をコードする核酸配列（たとえば、本明細書に記載されている一部のいずれか）とハイブリッド形成する核酸配列を含むことと；検出可能な標識を検出することとを含む。

【０２１３】

一部の実施形態では、検出する工程は、ＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３のタンパク質をコードする核酸分子の少なくとも一部を増幅し、その際、増幅される核酸分子は対象とする部位（たとえば、本明細書に記載されている一部のいずれか）を含むアミノ酸配列をコードすることと；検出可能な標識で核酸分子を標識することと；プローブを含む支持体に標識した核酸を接触させ、その際、プローブがストリンジェントな条件下で対象とする部位（たとえば、本明細書に記載されている一部のいずれか）をコードする核酸配列とハイブリッド形成する核酸配列を含むことと；検出可能な標識を検出することとを含む。本明細書で開示されている核酸分子のいずれかを増幅することができる。たとえば、本明細書で開示されているゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡまたはｍＲＮＡの分子のいずれかを増幅することができる。一部の実施形態では、核酸分子はｍＲＮＡであり、方法はさらに、増幅する工程に先立ってｍＲＮＡをｃＤＮＡに逆転写することを含む。

【０２１４】

一部の実施形態では、検出する工程は、ＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３のタンパ

ク質をコードする核酸分子を検出可能な標識を含むプローブと接触させ、その際、プローブはストリンジェントな条件下で変異体ＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３のタンパク質をコードする核酸配列とハイブリッド形成する核酸配列を含むことと、検出可能な標識を検出することとを含む。一部の実施形態では、検出する工程は、ＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３のタンパク質をコードする核酸分子を検出可能な標識を含むプローブと接触させ、その際、プローブはストリンジェントな条件下で対象とする部位（たとえば、本明細書に記載されている一部のいずれか）をコードする核酸配列とハイブリッド形成する核酸配列を含むことと、検出可能な標識を検出することとを含む。一部の実施形態では、核酸分子はヒト対象から得られる細胞内に存在するので、検出は原位置ハイブリッド形成法に従う。

【０２１５】

本明細書で開示されている方法で使用することができる他のアッセイには、たとえば、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ）または定量的ＲＴ－ＰＣＲ（ｑＲＴ－ＰＣＲ）が挙げられる。本明細書で開示されている方法で使用することができるさらに他のアッセイには、たとえば、ＲＮＡの配列決定（ＲＮＡ－Ｓｅｑ）に続く生体試料における変異体のｍＲＮＡまたはｃＤＮＡの存在及び量の検出が挙げられる。

【０２１６】

一部の実施形態では、検出する工程は、特定のＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３のタンパク質をコードする核酸分子の少なくとも一部を増幅することと、増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、プローブを含む支持体に標識した核酸分子を接触させ、その際、プローブが特定のＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３のタンパク質をコードする核酸配列と、たとえば、ストリンジェントな条件下を含めて特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含むことと、検出可能な標識を検出することとを含む。一部の実施形態では、検出する工程は、特定のＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３のタンパク質をコードする核酸分子の少なくとも一部を増幅することと、増幅した核酸分子を検出可能な標識で標識することと、プローブを含む支持体に標識した核酸分子を接触させ、その際、プローブが対象とする部位（たとえば、配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンをコードする、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンをコードするＰＮＰＬＡ３の核酸配列の一部；配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のゲノムＤＮＡの一部；配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡの一部；配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡの一部；配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡの一部；配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３のｃＤＮＡの一部；配列番号１に係る１２，６６７位に相当する位置にてアデニンを含むＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡの一部；または配列番号２に係る１２，６６７位に相当する位置にてチミンを含むＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡの一部）をコードする核酸配列と、たとえば、ストリンジェントな条件下を含めて特異的にハイブリッド形成する核酸配列を含むことと、検出可能な標識を検出することとを含む。核酸がｍＲＮＡを含む場合、方法はさらに、増幅する工程に先立ってｍＲＮＡをｃＤＮＡに逆転写することを含んでもよい。一部の実施形態では、判定する工程は、検出可能な標識を含むプローブに特定のＰＮＰＬＡ３またはＨＳＤ１７Ｂ１３のタンパク質をコードする核酸分子を接触させることと、検出可能な標識を検出することとを含む。

【０２１７】

本開示は、ヒドロキシステロイド１７ベータデヒドロゲナーゼ１３（ＨＳＤ１７Ｂ１３）を阻害することによって肝疾患を治療するまたは抑制するための候補者としてのヒト対象を特定する方法を提供し、該方法は、対象に由来する試料が、Ｉ１４８Ｍの変異を含むパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有３（ＰＮＰＬＡ３）タンパク質をコードする第１の核酸及び機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする第２の核酸、及び／または

Ｉ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質及び機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を含むかどうかを判定することと、第１と第２の核酸が検出され、及び／または双方のタンパク質が検出される場合、ＨＳＤ１７Ｂ１３を阻害することによって肝疾患を治療するまたは抑制するための候補者としての対象を特定することとを含む。一部の実施形態では、対象は肥満である。一部の実施形態では、対象は脂肪肝を有する。一部の実施形態では、第１の核酸分子はゲノムＤＮＡを含む。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号３１に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、第１の核酸分子はｍＲＮＡを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３５に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、第１の核酸分子はｍＲＮＡから得られるｃＤＮＡを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３８に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３９に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、第１の核酸を検出することは、第１の核酸の少なくとも一部を配列決定することを含み、一部はＩ１４８Ｍの変異をコードするコドンを含む。一部の実施形態では、第１の核酸を検出することは、第１の核酸の一部と特異的にハイブリッド形成するプローブまたはプライマーと第１の核酸をハイブリッド形成させることを含み、その際、一部はＩ１４８Ｍの変異をコードするコドンを含む。一部の実施形態では、プローブまたはプライマーは対立遺伝子特異的なプローブまたはプライマーである。一部の実施形態では、プローブまたはプライマーは標識を含む。一部の実施形態では、方法はさらに、対象がＩ１４８Ｍの変異についてホモ接合型またはヘテロ接合型であるかどうかを判定することを含む。

【０２１８】

一部の実施形態では、第２の核酸はゲノムＤＮＡを含む。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号１に係る１２，６６７位に相当する位置にてアデニンを含む。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号１を含む。一部の実施形態では、第２の核酸分子はｍＲＮＡを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号４を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号７を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号１１を含む。一部の実施形態では、第２の核酸分子はｍＲＮＡから得られるｃＤＮＡを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号１２を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号１３を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号１６を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号２０を含む。一部の実施形態では、第２の核酸を検出することは第２の核酸を配列決定することを含む。一部の実施形態では、第２の核酸を検出することは第２の核酸と特異的にハイブリッド形成するプローブまたはプライマーと第２の核酸をハイブリッド形成させることを含む。一部の実施形態では、プローブまたはプライマーは対立遺伝子特異的なプローブまたはプライマーである。一部の実施形態では、プローブまたはプライマーは標識を含む。一部の実施形態では、方法はさらに、試料にて機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする第２の核酸について対象がホモ接合型またはヘテロ接合型であるかどうかを判定することを含む。

【０２１９】

本開示は、ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害のための候補者である対象を特定する方法を提供し、該方法は対象に由来する試料がＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体をコードする核酸を含むかどうかを判定することを含む。本開示はまた、ＨＳＤ１７Ｂ１３を阻害することによって肝疾患を治療するまたは抑

制するための候補者としてのヒト対象を特定する方法を提供し、該方法は対象に由来する試料がＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする第１の核酸及び機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする第２の核酸、及び／またはＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質及び機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を含むかどうかを判定することと、第１と第２の核酸の双方が検出される場合、及び／または双方のタンパク質が検出される場合、ＨＳＤ１７Ｂ１３を阻害することによって肝疾患を治療するまたは抑制するための候補者として対象と特定することとを含む。

【０２２０】

本開示はまた、ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害のための候補者である対象を分類する方法も提供し、該方法は対象に由来する試料がＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体をコードする核酸を含むかどうかを判定することを含む。本開示はまた、ＨＳＤ１７Ｂ１３を阻害することによって肝疾患を治療するまたは抑制するための候補者としてヒト対象を分類する方法も提供し、該方法は、対象に由来する試料がＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする第１の核酸及び機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする第２の核酸、及び／またはＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質及び機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を含むかどうかを判定することと、第１と第２の核酸の双方が検出される場合、及び／または双方のタンパク質が検出される場合、ＨＳＤ１７Ｂ１３を阻害することによって肝疾患を治療するまたは抑制するための候補者として対象を分類することとを含む。

【０２２１】

変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体は本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体及びＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体のいずれかであることができる。変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体は本明細書に記載されている方法のいずれかによって検出することができる。一部の実施形態では、方法はさらに、変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体について対象がホモ接合型またはヘテロ接合型であるかどうかを判定することを含む。一部の実施形態では、対象は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体はについてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体についてヘテロ接合型である。一部の実施形態では、対象は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体についてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体についてヘテロ接合型である。一部の実施形態では、対象は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体についてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体についてヘテロ接合型である。

【０２２２】

好まれる実施形態では、対象はＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質にて機能喪失変異をコードする遺伝子を含まない。本明細書に記載されているまたは例示されているものを含めてＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質における機能喪失変異は肝疾患防御効果を付与すると考えられており、防御効果は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異の存在で増強されるとさらに考えられている。従って、ＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする遺伝子（各染色体に由来する）の双方のコピーが機能喪失変異をコードしている対象（たとえば、ＰＮＰＬＡ３にてＩ１４８Ｍの変異を含む対象）はＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害療法から利益を得られそうにないと考えられている。にもかかわらず、少なくとも部分的に機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を発現している対象はＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害療法から利益を得られるであろうと考えられている。従って、方法は、遺伝子がＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質にて機能喪失変異をコードするかどうか、と同様に対象がホモ接合型またはヘテロ接合型であるかどうかを含めて、ＨＳＤ１７Ｂ１３をコードする遺伝子（一方または双方の染色体にて）の状況を分類することを含んでもよい。

【０２２３】
一部の実施形態では、方法はさらに、対象に由来する試料にて機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸分子または遺伝子の存在を検出することを含む。核酸分子は本明細書に記載されている機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質のいずれかをコードすることができる。ＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子は本明細書に記載されている方法のいずれかによって検出することができる。一部の実施形態では、方法はさらに、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする遺伝子について対象がホモ接合型またはヘテロ接合型であるかどうかを判定することを含む。一部の実施形態では、対象は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする遺伝子についてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする遺伝子についてヘテロ接合型である。

【０２２４】
本開示はまた、本明細書で開示されているプローブの任意の１以上が連結される、基材を含む支持体も提供する。固体支持体は、たとえば、本明細書で開示されているプローブのいずれかのような分子を会合することができる固体の基材または支持体である。固体支持体の形態はアレイである。固体支持体の別の形態はアレイ検出器である。アレイ検出器はアレイ、格子または組織化された他のパターンにて複数の異なるプローブが連結されている固体支持体である。

【０２２５】
固体支持体で使用するための固体状態の基材は分子が連結され得る固体の物質を含むことができる。これには、たとえば、アクリルアミド、アガロース、セルロース、ニトロセルロース、ガラス、ポリスチレン、ポリエチレン酢酸ビニル、ポリプロピレン、ポリメタクリレート、ポリエチレン、酸化ポリエチレン、ポリシリケート、ポリカーボネート、テフロン（登録商標）、フルオロカーボン、ナイロン、シリコンゴム、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリオルソエステル、ポリプロピルフメレート、コラーゲン、グリコサミノグリカン、及びポリアミノ酸のような物質が挙げられる。固体状態の基材は、薄膜、膜、ビン、皿、繊維、織り繊維、成形ポリマー、粒子、ビーズ、微粒子、または組み合わせを含む有用な形態を有することができる。固体状態の基材及び固体支持体は多孔性または非多孔性であることができる。固体状態の基材の形態はマイクロタイターディッシュ、たとえば、標準の９６穴型である。一部の実施形態では、普通、ウェル当たり１つのアレイを含有するマルチウェルのガラススライドを採用することができる。この特徴は、アッセイ再現性の大きな制御、高いスループット及び試料の取り扱い、及び自動化の容易さを可能にする。一部の実施形態では、支持体はマイクロアレイである。

【０２２６】
一部の実施形態では、方法はさらに、対象が肥満であるかどうかを判定することを含む。一部の実施形態では、その肥満度指数（ＢＭＩ）が３０ｋｇ／ｍ^{2}を超えれば対象は肥満である。肥満は、肝疾患を有するまたは肝疾患を発症するリスクを有する対象の特徴であることができる。一部の実施形態では、方法はさらに、対象が脂肪肝を有するかどうかを判定することを含む。脂肪肝は、肝疾患を有するまたは肝疾患を発症するリスクを有する対象の特徴であることができる。一部の実施形態では、方法はさらに、対象が肥満であるかどうか、且つ脂肪肝を有するかどうかを判定することを含む。

【０２２７】
一部の実施形態では、方法はさらに、ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤を対象に投与することを含む。ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤を対象に投与する方法は本明細書に記載されている。
一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子は本明細書に記載されている核酸分子のいずれかである。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子はゲノムＤＮＡである。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードするゲノ

ムＤＮＡは本明細書に記載されているゲノムＤＮＡ分子のいずれかである。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子はゲノムＤＮＡである。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号３１に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするゲノムＤＮＡは、本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって検出される。一部の実施形態では、ＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするゲノムＤＮＡは本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって検出される。

【０２２８】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子はｍＲＮＡである。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードするｍＲＮＡは、本明細書に記載されているｍＲＮＡ分子のいずれかである。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子はｍＲＮＡである。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３５に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするｍＲＮＡは、本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって検出される。一部の実施形態では、ＡＵＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするｍＲＮＡは、本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって同定される。

【０２２９】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子はｃＤＮＡである。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードするｃＤＮＡは本明細書に記載されているｃＤＮＡ分子のいずれかである。一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸はｃＤＮＡである。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３８に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３９に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするｃＤＮＡは核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって同定される。一部の実施形態では、ＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするｃＤＮＡは、本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって同定される。

【０２３０】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸分子は本明細書に記載されている核酸分子のいずれかである。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸分子はゲノムＤＮＡである。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードするゲノムＤＮＡは本明細書に記載されているゲノムＤＮＡ分子のいずれかである。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号１に係る１２，６６７位に相当する位置にてアデニンを含む。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号１を含む。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡの存在は、本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブの

ハイブリッド形成によって判定される。

【０２３１】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸分子はｍＲＮＡである。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードするｍＲＮＡは本明細書に記載されているｍＲＮＡ分子のいずれかである。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子はｍＲＮＡである。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号４を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号７を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号１１を含む。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡの存在は、本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって判定される。

【０２３２】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸分子はｃＤＮＡである。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードするｃＤＮＡは本明細書に記載されているｃＤＮＡ分子のいずれかである。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号１２を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号１３を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号１６を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号２０を含む。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡの存在は、本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって判定される。

【０２３３】

一部の実施形態では、方法はさらに、対象から試料を得ることを含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害のための候補者である対象は肝疾患を有するまたは肝疾患を発症し易い。一部の実施形態では、肝疾患は慢性肝疾患である。一部の好まれる実施形態では、慢性肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、アルコール性肝疾患（ＡＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝硬変、脂肪症、または肝細胞癌である。一部の好まれる実施形態では、慢性肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、アルコール性肝疾患（ＡＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝硬変、または脂肪症である。一部の実施形態では、肝疾患はアルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、アルコール性肝疾患は、アルコール摂取から生じる肝硬変、脂肪症、または肝細胞癌の１以上を含む。一部の実施形態では、肝疾患は非アルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）または非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）を含む。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患は、アルコール摂取が原因ではない肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。

【０２３４】

本開示はまた、対象に由来する試料にてＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質もしくはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子の存在を検出すること、または対象に由来する試料にてＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質もしくはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子の存在を検出することと；対象に由来する試料にて機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質もしくは機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸分子の存在を検出することとを含む、対象にてＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体、またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体、及び機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３を検出する方法も提供する。変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体のタンパク質または核酸分子は、本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体のタンパク質または核酸分子のいずれかであることができる。変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体のタンパク質または核酸分子は、本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体のタンパク質または核酸分子のいずれかであることができる。機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のタンパク質または核酸分子は、本明細書に記載されている機能的なＨＳＤ

１７Ｂ１３のタンパク質または核酸分子のいずれかであることができる。

【０２３５】

一部の実施形態では、方法はさらに、対象が変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体についてホモ接合型またはヘテロ接合型であるかどうかを判定することを含む。一部の実施形態では、対象は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体についてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体についてヘテロ接合型である。一部の実施形態では、対象は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体についてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体についてヘテロ接合型である。一部の実施形態では、対象は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体についてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体についてヘテロ接合型である。

【０２３６】

一部の実施形態では、方法はさらに、対象が機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてホモ接合型またはヘテロ接合型であるかどうかを判定することを含む。一部の実施形態では、対象は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてヘテロ接合型である。

【０２３７】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の存在が試料にて検出される。機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は本明細書に記載されている機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質のいずれかであることができる。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は配列番号２１、配列番号２２、配列番号２５、または配列番号２９に係るアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質は本明細書に記載されているようなアミノ酸の配列決定または免疫アッセイによって検出される。

【０２３８】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子の存在が試料にて検出される。機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子は本明細書に記載されている機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子のいずれかであることができる。一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子はゲノムＤＮＡである。機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡは本明細書に記載されている機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡのいずれかであることができる。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号１に係る１２，６６７位に相当する位置にてアデニンを含む。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号１を含む。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって検出される。

【０２３９】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子はｍＲＮＡである。機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子は本明細書に記載されている機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ分子のいずれかであることができる。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号４を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号７を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号１１を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって検出される。

【０２４０】

一部の実施形態では、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３の核酸分子はｃＤＮＡである。機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子は本明細書に記載されている機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３のｃＤＮＡ分子のいずれかであることができる。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号１２を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号１３を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号１６を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号２０を

含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって検出される。

【０２４１】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質の存在が試料にて検出される。変異体のＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質は本明細書に記載されている変異体のＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質のいずれかであることができる。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質は、配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質は、配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、試料における変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係るアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質は、配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、試料における変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４３に係るアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質は、本明細書に記載されているようなアミノ酸の配列決定または免疫アッセイによって検出される。

【０２４２】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子の存在が試料にて検出される。ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子は本明細書に記載されているＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子のいずれかであることができる。

【０２４３】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子はゲノムＤＮＡである。ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードするゲノムＤＮＡは本明細書に記載されているゲノムＤＮＡ分子のいずれかであることができる。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号３１に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするゲノムＤＮＡは、本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって検出される。

【０２４４】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子はｍＲＮＡである。ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードするｍＲＮＡは本明細書に記載されているｍＲＮＡのいずれかであることができる。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３５に係るヌクレオチド配列を含む。ＡＵＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするｍＲＮＡは本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって同定される。

【０２４５】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３

Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子はｃＤＮＡである。ＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードするｃＤＮＡは本明細書に記載されているｃＤＮＡのいずれかであることができる。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３８に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３９に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするｃＤＮＡは本明細書に記載されているような核酸の配列またはプローブのハイブリッド形成によって同定される。

【０２４６】

一部の実施形態では、方法はさらに、対象から試料を得ることを含む。

本開示はまた、対象に由来する試料にてＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体の存在を検出することと、対象に由来する試料にてＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体の存在を検出することとを含む、肝疾患に対して防御効果を有する対象を特定する方法も提供する。本開示はまた、対象に由来する試料にてＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体の存在を検出することと、対象に由来する試料にてＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体の存在を検出することとを含む、肝疾患に対して防御効果を有する対象を分類する方法も提供する。変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体及びＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体は本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体及びＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体のいずれかであることができる。ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体は本明細書に記載されているＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体のいずれかであることができる。

【０２４７】

一部の実施形態では、方法はさらに、変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体について対象がホモ接合型またはヘテロ接合型であるかどうかを判定することを含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体について対象はホモ接合型である。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体について対象はヘテロ接合型である。一部の実施形態では、対象は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体についてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体についてヘテロ接合型である。一部の実施形態では、対象は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体についてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象は変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体についてヘテロ接合型である。

【０２４８】

一部の実施形態では、方法はさらに、対象が機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてホモ接合型またはヘテロ接合型であるかどうかを判定することを含む。一部の実施形態では、対象は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてヘテロ接合型である。

【０２４９】

一部の実施形態では、対象に由来する試料にてＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質もしくはＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子を検出すること、または対象に由来する試料にてＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質もしくはＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子を検出することによって変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体が対象にて検出され；且つ対象に由来する試料にてＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質またはＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードする核酸分子を検出することによってＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失が対象にて検出

される。一部の実施形態では、対象に由来する試料にてＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質もしくはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子を検出することによって変異体ＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４８Ｍｅｔ変異体またはＰＮＰＬＡ３のＩｌｅ１４４Ｍｅｔ変異体が対象にて検出され；且つ対象に由来する試料にてＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質またはＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードする核酸分子を検出することによってＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失が対象にて検出される。

【０２５０】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質の存在が試料で検出される。変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質及びＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質は本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質及びＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質のいずれかであることができる。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質は配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質は配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、試料における変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係るアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質は配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、試料における変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４３に係るアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質は本明細書に記載されているようなアミノ酸の配列決定または免疫アッセイによって検出される。

【０２５１】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子の存在が試料にて検出される。変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子は、本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子のいずれかであることができる。

【０２５２】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子はゲノムＤＮＡである。変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードするゲノムＤＮＡは、本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質のいずれかであることができる。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号３１に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするゲノムＤＮＡは核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって検出される。

【０２５３】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子はｍＲＮＡである。変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードするｍＲＮＡ分子は本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質のいずれかであることができる。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号

３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３５に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ＡＵＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするｍＲＮＡは本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって同定される。

【０２５４】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードする核酸分子はｃＤＮＡである。変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質をコードするｃＤＮＡは本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔタンパク質またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔタンパク質のいずれかであることができる。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３８に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３９に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするｃＤＮＡは本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって同定される。

【０２５５】

一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質の存在が試料にて検出される。ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体は、本明細書に記載されているＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体のいずれかであることができる。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質は配列番号２３に係るアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質は配列番号２４に係るアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質は配列番号２６に係るアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質は配列番号２７に係るアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質は配列番号２８に係るアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質は本明細書に記載されているようなアミノ酸の配列決定または免疫アッセイによって検出される。

【０２５６】

一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードする核酸分子が試料で検出される。ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードする核酸分子は本明細書に記載されているＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードする核酸分子のいずれかであることができる。

【０２５７】

一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードする核酸分子はゲノムＤＮＡである。ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするゲノムＤＮＡは本明細書に記載されているＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質のいずれかであることができる。一部の実施形態では、配列番号２に係る１２，６６７位に相当する位置にてチミンを含む、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするゲノムＤＮＡ。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするゲノムＤＮＡは配列番号２を含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするゲノムＤＮＡは本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって検出される。

【０２５８】

一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードする核酸分子はｍＲＮＡである。ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするｍＲＮＡは本明細書に記載されているＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするｍＲＮＡ分子のいずれかであることができる。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするｍＲＮＡは配列番号５を含む。一部の実施形

態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするｍＲＮＡは配列番号６を含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするｍＲＮＡは配列番号８を含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするｍＲＮＡは配列番号９を含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするｍＲＮＡは配列番号１０を含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするｍＲＮＡは本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって検出される。

【０２５９】

一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードする核酸分子はｃＤＮＡである。ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするｃＤＮＡ分子は、本明細書に記載されているＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするｃＤＮＡ分子のいずれかであることができる。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするｃＤＮＡは配列番号５を含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするｃＤＮＡは配列番号６を含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするｃＤＮＡは配列番号８を含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするｃＤＮＡは配列番号９を含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするｃＤＮＡは配列番号１０を含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体タンパク質をコードするｃＤＮＡは本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって検出される。

【０２６０】

一部の実施形態では、方法はさらに、対象から試料を得ることを含む。一部の実施形態では、肝疾患は慢性肝疾患である。一部の実施形態では、慢性肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、アルコール性肝疾患（ＡＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝硬変、脂肪症、または肝細胞癌である。一部の実施形態では、肝疾患はアルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、アルコール性肝疾患はアルコール摂取の結果生じる肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。一部の実施形態では、肝疾患は非アルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）または非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）を含む。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患はアルコール摂取が原因ではない肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。

【０２６１】

本開示はまた、ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤を対象に投与することをさらに含む、本明細書に記載されている方法のいずれかも提供する。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤は、内在性のＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡまたはｍＲＮＡとハイブリッド形成し、且つ対象の細胞にてＨＳＤ１７Ｂ１３ポリペプチドの発現を低下させる機能的なポリペプチド、アンチセンスＤＮＡ、ＲＮＡ、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡを含む。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤は、ＨＳＤ１７Ｂ１３がそのメンバーである短鎖デヒドロゲナーゼ／還元酵素（ＳＤＲ）ファミリーの１以上の追加のメンバーも阻害することができる。そのような他のメンバーには、ＨＳＤ１７Ｂ１、ＨＳＤ１７Ｂ２、ＨＳＤ１７Ｂ３、ＨＳＤ１７Ｂ４、ＨＳＤ１７Ｂ６、ＨＳＤ１７Ｂ７、ＨＳＤ１７Ｂ８、ＨＳＤ１７Ｂ１０、ＨＳＤ１７Ｂ１１、ＨＳＤ１７Ｂ１２、ＨＳＤ１７Ｂ１３、ＨＳＤ１７Ｂ１４、ＨＳＤ１１Ｂ１、ＨＳＤ１１Ｂ２、ＨＳＤ３Ｂ１、ＨＳＤ３Ｂ２、及びＨＳＤ３Ｂ７、と同様に近縁のホモログデヒドロゲナーゼ／還元酵素３（ＤＨＲＳ３）及びレチノールデヒドロゲナーゼ１０（ＲＤＨ１０）が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤を投与して対象にて肝疾患を抑制する。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤を投与して対象にて肝疾患を治療する。一部の実施形態では、肝疾患は慢性肝疾患である。一部の実施形態では、慢性肝疾患は非アルコ

ール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、アルコール性肝疾患（ＡＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝硬変、脂肪症、または肝細胞癌の１以上である。一部の実施形態では、肝疾患はアルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、アルコール性肝疾患はアルコール摂取の結果生じる肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。一部の実施形態では、肝疾患は非アルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）または非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）を含む。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患はアルコール摂取が原因ではない肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。一部の実施形態では、対象はＩ１４８Ｍの変異をコードする遺伝子についてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象はＩ１４８Ｍの変異をコードする遺伝子についてヘテロ接合型である。一部の実施形態では、対象はさらに、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする遺伝子についてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象はさらに、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする遺伝子及びＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異体をコードする遺伝子についてヘテロ接合型である。

【０２６２】

本開示はまた、患者にて肝疾患が治療されるまたは抑制されるようにＩ１４８Ｍの変異を含むパタチン様ホスホリパーゼドメイン含有３（ＰＮＰＬＡ３）タンパク質を発現しているヒト肝疾患患者にヒドロキシステロイド１７ベータデヒドロゲナーゼ１３（ＨＳＤ１７Ｂ１３）の阻害剤を投与することを含む、肝疾患を治療するまたは抑制する方法も提供する。一部の実施形態では、肝疾患は慢性肝疾患である。一部の実施形態では、肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、アルコール性肝疾患（ＡＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝硬変、脂肪症、または肝細胞癌の１以上である。一部の実施形態では、肝疾患はアルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、アルコール性肝疾患はアルコール摂取の結果生じる肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。一部の実施形態では、肝疾患は非アルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）または非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）を含む。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患はアルコール摂取が原因ではない肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。一部の実施形態では、患者は肥満である。一部の実施形態では、患者は脂肪肝を有する。一部の実施形態では、患者は、対象に由来する試料における変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質の検出によって変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質（たとえば、Ｉ１４８ＭまたはＩ１４４Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質）を発現すると判定されている。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、試料における変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係るアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質はアミノ酸の配列決定または免疫アッセイによって検出される。一部の実施形態では、対象は、対象に由来する試料における変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子（たとえば、Ｉ１４８ＭまたはＩ１４４Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする変異体ＰＮＰＬＡ３の核酸分子）の検出によって変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質を発現すると判定されている。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係るアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子はゲノムＤＮＡ、ｍＲＮＡまたはｍＲＮＡから得られるｃＤＮＡを含む。一部の実施形態では、核酸分子は配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含むゲノムＤＮＡを含む。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号３１に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、核酸分子は配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含むｍＲＮＡを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、核酸分子は配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含むｍＲＮＡを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡ

は配列番号３５に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、核酸分子はｍＲＮＡから得られるｃＤＮＡを含み、ｃＤＮＡは配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３８に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、核酸分子はｍＲＮＡから得られるｃＤＮＡを含み、ｃＤＮＡは配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３９に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、核酸は、核酸の少なくとも一部、Ｉ１４８Ｍの変異をコードする部分を配列決定することによって検出される。一部の実施形態では、核酸は、核酸の一部と特異的にハイブリッド形成するプローブまたはプライマーのハイブリッド形成によって検出され、その際、一部はＩ１４８Ｍの変異をコードするコドンを含む。一部の実施形態では、プローブまたはプライマーは対立遺伝子特異的なプローブまたはプライマーである。一部の実施形態では、プローブまたはプライマーは標識を含む。一部の実施形態では、患者は変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする遺伝子についてホモ接合型である。一部の実施形態では、患者は変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする遺伝子についてヘテロ接合型である。一部の実施形態では、患者は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする遺伝子についてホモ接合型である。一部の実施形態では、患者は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする遺伝子についてヘテロ接合型である。一部の実施形態では、患者は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする遺伝子及びＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異をコードする遺伝子についてヘテロ接合型である。

【０２６３】

ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤は、Ｉ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質を有し、且つ機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を有するヒト対象にて肝疾患を治療するために本明細書に記載されているように使用することができる。一部の実施形態では、ヒト対象はＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質及び機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質について検査で陽性と出ている。一部の実施形態では、治療はヒト対象がＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質及び機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を有するかどうかを判定することを含む。一部の実施形態では、ヒト対象は、本明細書で定義されているような方法のいずれかを用いることによりＨＳＤ１７Ｂ１３を阻害することによって肝疾患を治療するまたは抑制するための候補者であるとして特定されている。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係るアミノ酸配列、または配列番号４２に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４８Ｍの変異を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は、配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４３に係るアミノ酸配列、または配列番号４３に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４４Ｍの変異を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子はゲノムＤＮＡである。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは、配列番号３１に係るヌクレオチド配列、または配列番号３１に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子はｍＲＮＡである。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係るヌクレオチド配列、または配列番号３４に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３５に係るヌクレオチド配列、または配列番号３５に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４４Ｍの変異を含む

ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子はｃＤＮＡである。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは、配列番号３８に係るヌクレオチド配列、または配列番号３８に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは、配列番号３９に係るヌクレオチド配列、または配列番号３９に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４４Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、肝疾患は、慢性肝疾患である。一部の実施形態では、慢性肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、アルコール性肝疾患（ＡＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝硬変、脂肪症、または肝細胞癌である。一部の実施形態では、肝疾患はアルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、アルコール性肝疾患はアルコール摂取の結果生じる肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。一部の実施形態では、肝疾患は非アルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）または非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）を含む。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患はアルコール摂取が原因ではない肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。一部の実施形態では、ヒト対象は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてホモ接合型またはヘテロ接合型である。

【０２６４】

一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤は、ＨＳＤ１７Ｂ１３遺伝子の発現またはＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の機能を低下させるまたは阻害する。ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤には、天然に存在する及び合成のリガンド、アンタゴニスト、アゴニスト、抗体、ペプチド、環状ペプチド、核酸、機能的なポリヌクレオチド、有機小分子、等が挙げられるが、これらに限定されない。機能的なポリヌクレオチドは特定の機能、たとえば、標的分子を結合することまたは特定の反応を触媒することを有する核酸分子である。機能的なポリヌクレオチドの例には、アンチセンス分子、アプタマー、リボザイム、及び三重鎖形成分子が挙げられるが、これらに限定されない。機能的なポリヌクレオチドは標的分子が持つ特定の活性の阻害剤として作用することができる。アンチセンス分子は、標準塩基対合または非標準塩基対合を介して標的核酸分子と相互作用するように設計される。アンチセンス分子と標的分子との相互作用は、たとえば、ＲＮａｓｅ　Ｈが介在するＲＮＡ－ＤＮＡハイブリッドの分解を介して標的分子の破壊を促進するように設計される。あるいは、アンチセンス分子は、普通、標的分子で起きるプロセッシング機能、たとえば、転写または複製を妨害するように設計される。標的分子の配列に基づいてアンチセンス分子を設計することができる。標的分子の最もアクセス可能な領域を特定することによるアンチセンス効率の最適化の方法が存在する。例となる方法には、ＤＭＳ及びＤＥＰＣを用いた試験管内の選択実験及びＤＮＡの修飾試験が挙げられるが、これらに限定されない。アンチセンス分子は一般に、約10^{-6}以下、約10^{-8}以下、約10^{-10}以下または約10^{-12}以下の解離定数（ｋｄ）で標的分子を結合する。アンチセンス分子の設計及び使用に役立つ方法及び技法の代表例、ならびにアンチセンス分子は、以下の米国特許及び出願：５，１３５，９１７；５，２９４，５３３；５，６２７，１５８；５，６４１，７５４；５，６９１，３１７；５，７８０，６０７；５，７８６，１３８；５，８４９，９０３；５，８５６，１０３；５，９１９，７７２；５，９５５，５９０；５，９９０，０８８；５，９９４，３２０；５，９９８，６０２；６，００５，０９５；６，００７，９９５；６，０１３，５２２；６，０１７，８９８；６，０１８，０４２；６，０２５，１９８；６，０３３，９１０；６，０４０，２９６；６，０４６，００４；６，０４６，３１９；６，０５７，４３７；及び２０１８年３月２１日に出願された米国整理番号６２／６４５，９４１の非限定リストに見いだすことができ、そのそれぞれは全体として参照によって本明細書に組み入れられる。例となるアンチセンス分子には、アンチセンスＲＮＡ、小分

子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、及び小分子ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）が挙げられるが、これらに限定されない。たとえば、アンチセンスＲＮＡ、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡはＨＳＤ１７Ｂ１３のゲノムＤＮＡまたはｍＲＮＡの独特の領域を標的とするように設計することができる。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤はアンチセンス分子である。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤はｓｈＲＮＡ分子である。一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤はｓｉＲＮＡ分子である。

【０２６５】

本明細書に記載されている方法のいずれかでは、ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤の投与は肝疾患の特定の特徴の軽減または排除を生じることができる。一部の実施形態では、肝疾患の特徴には炎症及び線維症が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６６】

本開示はまた、ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤を対象に投与することを含む、ＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ陽性（すなわち、「ＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ＋」）またはＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ陽性（すなわち、「ＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ＋」）である対象を治療する方法も提供する。本開示はまた、患者にて肝疾患が治療されるまたは抑制されるようにＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質を発現しているヒト肝疾患患者にＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤を投与することを含む、肝疾患を治療するまたは抑制する方法も提供する。

【０２６７】

変異体ＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ陽性またはＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ陽性の対象は本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質のいずれかを有することができる。一部の実施形態では、対象はまた、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてホモ接合型またはヘテロ接合型である。一部の実施形態では、対象は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてヘテロ接合型である。一部の実施形態では、対象はＨＳＤ１７Ｂ１３の機能喪失変異についてホモ接合型である。対象は本明細書に記載されている機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質のいずれかを有することができる。

【０２６８】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ＋またはＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ＋である対象は、対象に由来する試料におけるＰＮＰＬＡ３タンパク質の検出によってＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ＋またはＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ＋であると判定されており、その際、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含む。変異体ＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ陽性またはＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ陽性の対象は本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質のいずれかを有することができる。

【０２６９】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ＋である対象は対象に由来する試料におけるＰＮＰＬＡ３タンパク質の検出によってＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ＋であると判定されており、その際、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、試料における変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係るアミノ酸配列を含む。

【０２７０】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ＋である対象は対象に由来する試料におけるＰＮＰＬＡ３タンパク質の検出によってＰＮＰＬＡ３ Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ＋であると判定されており、その際、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、試料における変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４３に係るアミノ酸配列を含む。

【０２７１】

一部の実施形態では、配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含

む、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は本明細書に記載されているアミノ酸の配列決定または免疫アッセイによって同定される。

【０２７２】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ＋またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ＋である対象は、対象に由来する試料におけるＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子の検出によってＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ＋またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ＋であると判定されており、その際、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は、配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含む。変異体ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ陽性またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ陽性の対象は本明細書に記載されている変異体ＰＮＰＬＡ３の核酸分子のいずれかを有することができる。

【０２７３】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ＋である対象は対象に由来する試料におけるＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子の検出によってＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ＋であると判定されており、その際、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、試料における変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係るアミノ酸配列を含む。

【０２７４】

一部の実施形態では、ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ＋である対象は対象に由来する試料におけるＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子の検出によってＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ＋であると判定されており、その際、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、試料における変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４３に係るアミノ酸配列を含む。

【０２７５】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子は、ゲノムＤＮＡ、ｍＲＮＡ、またはｍＲＮＡに由来するｃＤＮＡである。

一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号３１に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ＡＴＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするゲノムＤＮＡは、本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって同定される。

【０２７６】

一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３５に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ＡＵＧコドンを含む変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするｍＲＮＡは、本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって同定される。

【０２７７】

一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３８に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３９に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ＡＴＧコドンを含む。変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするｃＤＮＡは、本明細書に記載されているような核酸の配列決定またはプローブのハイブリッド形成によって同定される。

【０２７８】
ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤の投与は、非経口、静脈内、経口、皮下、動脈内、頭蓋内、髄腔内、腹腔内、局所、鼻内、または筋肉内を含むが、これらに限定されない好適な経路によることができる。投与のための医薬組成物は望ましくは無菌であり、実質的に等張であり、ＧＭＰ条件下で製造される。医薬組成物は単位剤形（すなわち、単回投与用の投与量）で提供することができる。医薬組成物は、１以上の生理的に且つ薬学上許容できるキャリア、希釈剤、賦形剤または補助剤を用いて製剤化することができる。製剤は選択される投与の経路に左右される。用語「薬学上許容できる」は、キャリア、希釈剤、賦形剤または補助剤が製剤の他の成分と相溶性であり、そのレシピエントに対して実質的に有害ではないことを意味する。

【０２７９】
一部の実施形態では、対象は肝疾患を有するまたは肝疾患を発症し易い。一部の実施形態では、肝疾患は慢性肝疾患である。一部の実施形態では、慢性肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、アルコール性肝疾患（ＡＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝硬変、脂肪症、または肝細胞癌である。一部の実施形態では、肝疾患はアルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、アルコール性肝疾患はアルコール摂取の結果生じる肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。一部の実施形態では、肝疾患は非アルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）または非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）を含む。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患はアルコール摂取が原因ではない肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。

【０２８０】
本開示はまた、肝疾患治療剤で患者を治療する方法も提供し、その際、患者は肝疾患を患っている。方法は、対象に由来する試料がｉ）Ｉ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする第１の核酸と機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする第２の核酸、及び／またはｉｉ）Ｉ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質と機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を含むかどうかを判定することを含む。一部の実施形態では、方法は、対象に由来する試料がＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする第１の核酸と機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする第２の核酸とを含むかどうかを判定することを含む。一部の実施形態では、方法は、対象に由来する試料がＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質と機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質とを含むかどうかを判定することを含む。

【０２８１】
一部の実施形態では、この判定は患者から得られた生体試料を得ることまたは有することによって実施される。一部の実施形態では、方法はさらに、患者がＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする第１の核酸と機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする第２の核酸とを有するかどうかを判定するために生体試料にて遺伝子型決定アッセイを行うことまたは行ったことを含む。一部の実施形態では、方法はさらに、患者がＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質及び機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を有するかどうかを判定するために生体試料にてアッセイを行うことまたは行ったことを含む。

【０２８２】
一部の実施形態では、患者がＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸を有する及び／またはＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質有する、且つ機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸を有する及び／または機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を有する場合、その次に方法はさらに患者にＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤を投与することを含む。一部の実施形態では、患者がＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸を有する及び／またはＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質有する、且つ機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸を有する及び／または機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を有する場合、その次

に方法はさらに患者にＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤を投与することと、患者に肝疾患治療剤を投与することとを含む。一部の実施形態では、患者がＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸を有する及び／またはＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質有するが、機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質をコードする核酸を有さない及び／または機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を有する場合、その次に方法はさらに、患者に肝疾患治療剤を投与することを含む。

【０２８３】

肝疾患治療剤の例には、ジスルフィラム、ナルトレキソン、アカンプロサート、プレドニゾン、プレドニゾン、アザチオプリン、ペニシラミン、トリエンチン、デフェロキサミン、シプロフロキサシン、ノロフロキサシン、セフトリアキソン、オフロキサシン、アモキシリン－クラブラネート、フィトナジオン、ブメタニド、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、アミロライド、トリアムテレン、スピロノラクトン、オクトレオチド、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、チモロール、及びカルベジロールが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２８４】

肝疾患治療剤の追加の例（たとえば、慢性Ｃ型肝炎の治療で使用するための）には、リバビリン、パリタプレビル、シメプレビル（オリシオ）、ガラゾプレビル、レジパスビル、オムビタスビル、エルバスビル、ダクラタスビル（ダクルインザ）、ダサブビル、リトナビル、ソホスブビル、ベルパタスビル、ボキシラプレビル、グレカプレビル、ピブレンタスビル、ペグインターフェロンアルファ－２ａ、ペグインターフェロンアルファ－２ｂ、及びインターフェロンアルファ－２ｂが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２８５】

肝疾患治療剤の追加の例（たとえば、非アルコール性脂肪肝疾患での使用のための）には、たとえば、オルリスタット及びシブトラミンのような減量誘発剤；たとえば、チアゾリジンジオン（ＴＺＤ）、メトフォルミン及びメグリチニドのようなインスリン増感剤；たとえば、スタチン、フィブラート及びオメガ－３脂肪酸のような脂質低下剤；たとえば、ビタミンＥ、ベタイン、Ｎ－アセチルシステイン、レシチン、シリマリン及びベーター－カロテンのような抗酸化剤；たとえば、ペントキシフィリンのような抗ＴＮＦ剤；たとえば、ＶＳＬ＃３のようなプロバイオティクス；ならびに、たとえば、ウルソデオキシコール酸（ＵＤＣＡ）のような細胞保護剤が挙げられるが、これらに限定されない。他の好適な治療にはＡＣＥ阻害剤／ＡＲＢ、オリゴフルクトース及びインクレチン類似体が含まれる。

【０２８６】

肝疾患治療剤の追加の例（たとえば、ＮＡＳＨでの使用ための）には、オベチコール酸（Ｏｃａｌｉｖａ（登録商標））、セロンセルチブ、エラフィブラノール、セニクリビロック、ＧＲ＿ＭＤ＿０２、ＭＧＬ＿３１９６、ＩＭＭ１２４Ｅ、アラキジルアミドコラン酸（Ａｒａｍｃｈｏｌ（商標））、ＧＳ０９７６、エムリカサン、ボリキシバット、ＮＧＭ２８２、ＧＳ９６７４、トロピフェキソール、ＭＮ＿００１、ＬＭＢ７６３、ＢＩ＿１４６７３３５、ＭＳＤＣ＿０６０２、ＰＦ＿０５２２１３０４、ＤＦ１０２、サログリタザール、ＢＭＳ９８６０３６、ラニフィブラノール、セマグルチド、ニタゾキサニド、ＧＲＩ＿０６２１、ＥＹＰ００１、ＶＫ２８０９、ナルメフェン、ＬＩＫ０６６、ＭＴ＿３９９５、エロビキシバット、ナモデノソン、フォラルマブ、ＳＡＲ４２５８９９、ソタグリフロジン、ＥＤＰ＿３０５、イソサブテート、ゲムカベン、ＴＥＲＮ＿１０１、ＫＢＰ＿０４２、ＰＦ＿０６８６５５７１、ＤＵＲ９２８、ＰＦ＿０６８３５９１９、ＮＧＭ３１３、ＢＭＳ＿９８６１７１、ナマシズマブ、ＣＥＲ＿２０９、ＮＤ＿Ｌ０２＿ｓ０２０１、ＲＴＵ＿１０９６、ＤＲＸ＿０６５、ＩＯＮＩＳ＿ＤＧＡＴ２Ｒｘ、ＩＮＴ＿７６７、ＮＣ＿００１、セラデルパール、ＰＸＬ７７０、ＴＥＲＮ＿２０１、ＮＶ５５６、ＡＺＤ２６９３、ＳＰ＿１３７３、ＶＫ０２１４、ヘパステム、ＴＧＦＴＸ４、ＲＬＢＮ１１２７、ＧＫＴ＿１３７８３１、ＲＹＩ＿０１８、ＣＢ４２０９－ＣＢ４２１１、及びＪＨ＿０９２０が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２８７】
本開示はまた、ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ陽性またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ陽性であり、且つ機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてホモ接合型またはヘテロ接合型でもあるヒト対象における肝疾患の治療のための薬物の製造にて使用するためのＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤も提供する。一部の実施形態では、対象は、ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ変異またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ変異についてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象は、ＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４８Ｍｅｔ変異またはＰＮＰＬＡ３　Ｉｌｅ１４４Ｍｅｔ変異についてヘテロ接合型である。一部の実施形態では、対象は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてヘテロ接合型である。

【０２８８】
一部の実施形態では、ＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤は、配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含むＰＮＰＬＡ３タンパク質、または配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸、または配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含むＰＮＰＬＡ３タンパク質、または配列番号４３に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸を有するヒト対象にて肝疾患を治療するのに使用するためのものである。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係るアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４３に係る１４４位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４３に係るアミノ酸配列を含む。

【０２８９】
一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子はゲノムＤＮＡである。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは、配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号３１に係るヌクレオチド配列を含む。

【０２９０】
一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子はｍＲＮＡである。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３５に係るヌクレオチド配列を含む。

【０２９１】
一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子はｃＤＮＡである。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３８に係るヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３９に係るヌクレオチド配列を含む。

【０２９２】
一部の実施形態では、肝疾患は慢性肝疾患である。一部の実施形態では、慢性肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、アルコール性肝疾患（ＡＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝硬変、脂肪症、または肝細胞癌である。一部の実施形態では、肝疾患はアルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、アルコール性肝疾患はアルコール摂取の結果生じる肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。一部の実施形態では、肝疾患は非アルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）または非アルコール性脂肪性肝炎（Ｎ

ＡＳＨ）を含む。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患はアルコール摂取が原因ではない肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。

【０２９３】

一部の実施形態では、ヒト対象は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてホモ接合型またはヘテロ接合型である。一部の実施形態では、対象は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてホモ接合型である。一部の実施形態では、対象は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてヘテロ接合型である。

【０２９４】

本明細書に記載されている方法のいずれかでは、プローブまたはプライマーまたは変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは単一の核酸種と特異的に相補性であることができる、またはそれと特異的にハイブリッド形成することができる。たとえば、ＨＳＤ１７Ｂ１３の転写物Ａ、転写物Ｂ、転写物Ｅまたは転写物Ｉ（たとえば、本明細書に記載されている機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてのｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ、ＲＮＡ転写物、またはｃＤＮＡ転写物）の核酸分子と特異的に相補性であるまたはそれと特異性にハイブリッド形成するプローブまたはプライマーまたは変異特異的プローブまたは変異特異的プライマーは、変異体ＨＳＤ１７Ｂ１３（たとえば、ＨＳＤ１７Ｂ１３の変異体Ｃ、Ｄ、Ｆ、Ｇ、ＨについてのｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ、ＲＮＡ転写物、またはｃＤＮＡ転写物）についての核酸分子のいずれかと相補性ではない、またはハイブリッド形成しない。

【０２９５】

本開示はまた、Ｉ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質を有する且つ機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を有するヒト対象にて肝疾患の治療で使用するためのＨＳＤ１７Ｂ１３の阻害剤も提供する。一部の実施形態では、ヒト対象はＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質について且つ機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質について検査で陽性と出ている。一部の実施形態では、治療はヒト対象がＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質及び機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を有するかどうかを判定することを含む。一部の実施形態では、ヒト対象は、本明細書で定義されているような方法のいずれかを用いてＨＳＤ１７Ｂ１３を阻害することによって肝疾患を治療するまたは抑制するための候補者であると特定されている。

【０２９６】

一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係る１４８位に相当する位置にてメチオニンを含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質は配列番号４２に係るアミノ酸配列を含む、または配列番号４２に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４８Ｍの変異を含むアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子はゲノムＤＮＡである。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号３１に係る５１０７位～５１０９位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ゲノムＤＮＡは配列番号３１に係るヌクレオチド配列を含む、または配列番号３１に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子はｍＲＮＡである。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３４に係るヌクレオチド配列を含む、または配列番号３４に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３５に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＵＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｍＲＮＡは配列番号３５に係るヌクレオチド配列を含む、または配列番号３５に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、変異体ＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードする核酸分子はｃＤＮＡである。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３８に係る４４２位～４４４位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮ

Ａは配列番号３８に係るヌクレオチド配列を含む、または配列番号３８に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３９に係る４３０位～４３２位に相当する位置にてＡＴＧコドンを含む。一部の実施形態では、ｃＤＮＡは配列番号３９に係るヌクレオチド配列を含む、または配列番号３９に対して少なくとも９０％の配列同一性を有し、且つＩ１４８Ｍの変異を含むＰＮＰＬＡ３タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。

【０２９７】

一部の実施形態では、肝疾患は慢性肝疾患である。一部の実施形態では、慢性肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、アルコール性肝疾患（ＡＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝硬変、脂肪症、または肝細胞癌である。一部の実施形態では、肝疾患はアルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、アルコール性肝疾患はアルコール摂取の結果生じる肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。一部の実施形態では、肝疾患は非アルコール性肝疾患である。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患は非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）または非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）を含む。一部の実施形態では、非アルコール性肝疾患はアルコール摂取が原因ではない肝硬変、脂肪症または肝細胞癌の１以上を含む。

【０２９８】

一部の実施形態では、ヒト対象は機能的なＨＳＤ１７Ｂ１３についてホモ接合型またはヘテロ接合型である。

上記または以下で引用されている特許文書、ウェブサイト、他の出版物、受入番号等はすべて、各個々の項目が具体的に且つ個々に参照によってそのように組み入れられるように指示されたかのようにと同程度にあらゆる目的で全体として参照によって組み入れられる。配列の異なるバージョンが異なる時での受入番号に関連する場合、本出願の有効出願日での受入番号に関連したバージョンが意図される。有効出願日は実際の出願日の先の日付、または該当する場合、受入番号に言及する優先出願の出願日を意味する。同様に、出版物、ウェブサイト等の異なるバージョンが異なる時に公開される場合、指示されない限り、出願の優先出願日で最も最近公開されたバージョンが意図される。本開示のどんな特徴、工程、要素、実施形態または態様も、具体的に指示されない限り、どんな他の特徴、工程、要素、実施形態または態様と組み合わせて使用することができる。本開示は明瞭さ及び理解の目的で説明及び例示を手段としてかなり詳細に記載されているが、添付のクレームの範囲内で特定の変更及び修正が実践されてもよいことが明らかであろう。

【０２９９】

本明細書で引用されているヌクレオチド配列及びアミノ酸配列はヌクレオチド塩基については標準の文字略記及びアミノ酸については一文字コードを用いて示す。ヌクレオチド配列は配列の５’末端で開始して３’末端に向かって進む（すなわち、各列で左から右へ）標準の慣例に従う。各ヌクレオチド配列の一方の鎖のみを示すが、相補鎖は示された鎖を参照することにより含められると理解される。アミノ酸配列は配列のアミノ末端で開始してカルボキシ末端に向かって進む（すなわち、各列で左から右へ）標準の慣例に従う。

【０３００】

以下の実施例を提供して実施形態をさらに詳細に説明する。それらは請求項に係る実施形態を説明するように意図されるのであって、限定することを意図するものではない。

【実施例】

【０３０１】

以下の実施例は本明細書で請求項に係る化合物、組成物、物品、装置及び／または方法がどのように為され、評価されるかの完全な開示及び説明を当業者に提供するように提示され、純粋な例示であることが意図され、本発明者らがその主題と見なすものの範囲を限定するようには意図されない。数（たとえば、量、温度、等）に関して精度を確保するように努力されているが、若干の誤差及び偏差は説明されるべきである。指示されない限り、部分は重量部であり、温度は℃であり、または常温であり、圧力は大気圧またはほぼ大

気圧である。

【０３０２】

実施例１：ＰＮＰＬＡ３　ｒｓ７３８４０９（ｐ.Ｉ１４８Ｍ）とＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７との間の遺伝的相互作用－試験設計

この試験では、エクソームの配列決定を用いて、エクソーム配列のデータを電子カルテ（ＥＨＲ）に関連付けるコホートであるＤｉｓｃｏｖＥＨＲヒト遺伝試験において及び３つの追加の試験において肝細胞損傷のマーカーである血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）のレベルに関連する変異体を同定した。ＤｉｓｃｏｖＥＨＲ及び２つの無関係のコホートにおいて関与する遺伝的変異体と慢性肝疾患の臨床診断との間の関連も検討した。肝生検を受けている減量手術患者の独立したコホートにおけるこれらの変異体の１つと肝疾患の組織病理学的重症度との間の関連も検討した。

【０３０３】

試験設計及び参加者

６つのコホートからのゲノムＤＮＡ試料及びデータを用いてヒトの遺伝学的試験を実施した。これらの試験には、ＭｙＣｏｄｅ（登録商標）Ｃｏｍｍｕｎｉｔｙ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｉｎｉｔｉａｔｉｖｅ　ｏｆ　ＧＨＳ２０に由来する最初の５０，７２６人の成人同意参加者を起源とする２つのＲｅｇｅｎｅｒｏｎ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｃｅｎｔｅｒ及びｔｈｅ　Ｇｅｉｓｉｎｇｅｒ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｓｙｓｔｅｍ（ＧＨＳ）　ＤｉｓｃｏｖＥＨＲの試験集団が含まれた。ＧＨＳ発見コホートは、減量手術コホートに動員された者すべてを除いて、２００７年～２０１６年の間での外来初期診療及び専門クリニックから動員された４６，５４４人の欧州人から成った。ＧＨＳ減量手術コホートは減量手術を紹介されたことがある２，６４４人の欧州人から成った。肝トランスアミナーゼとの関連での再現試験はそれぞれ欧州系の１，３５７人及び８，５２７人を含むＤａｌｌａｓ心臓試験及びＰｅｎｎ医学バイオバンクにて実施し、それぞれ１，３５７人及び８，５２７人の欧州系の人々が含まれた。慢性肝疾患との関連での再現試験にはＤａｌｌａｓ肝臓試験（ＤＬＳ）の５１７人及びＤａｌｌａｓ小児肝臓試験（ＤＰＬＳ）の４３９人が含まれた。完全な試験の説明及び臨床上の表現型及び疾患の定義は補足別表における方法のセクションに記載されている。

【０３０４】

遺伝子型を決定した多民族症例及びＤａｌｌａｓ肝臓試験及び小児肝臓試験に由来する対照のベースラインの特徴を図５に示す。

試料の調製、配列決定及び遺伝子型決定

ＤｉｓｃｏｖＥＨＲ試験、Ｄａｌｌａｓ心臓試験及びＰｅｎｎ医学バイオバンクにおける参加者についてのＤＮＡ試料の調製及び全エクソームの配列決定は以前記載された（Ｄｅｗｅｙ，ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２０１６，印刷中）ようにＲｅｇｅｎｅｒｏｎ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓで実施した。ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７はＤａｌｌａｓ肝臓試験及びＤａｌｌａｓ小児肝臓試験にてＴａｑｍａｎアッセイによって遺伝子型決定した（及び各遺伝子型の５人にてＳａｎｇｅｒ配列決定によって検証した）。

【０３０５】

発見コホートにおける臨床測定及び慢性肝疾患の定義

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）についての臨床検査測定をＧＨＳ発見コホート及び減量手術コホートの参加者のＥＨＲから抽出した。２以上の測定結果を持つ参加者すべてについてＡＬＴ及びＡＳＴの中央値を算出し、$\log_{10}$変換し、関連解析に先立って分布を正規化した。

【０３０６】

疾患の国際分類、第９版（ＩＣＤ－９）疾患診断コードをＥＨＲから抽出し、非ウイルス性、非アルコール性（ＩＣＤ－９　５７１．４０，５７１．４１，５７１．４９，５７１．５，５７１．８，５７１．９）またはアルコール性（ＩＣＤ－９　５７１．０，５７１．１，５７１．２，５７１．３）の肝疾患症例の定義について分類する。単一診断コー

ドに基づく追加の症例の定義には、アルコール性肝硬変（ＩＣＤ－９　５７１．２）、非アルコール性肝硬変（ＩＣＤ－９　５７１．５）、及びＨＣＣ（ＩＣＤ－９　１５５．０）が含まれた。これらの症例の定義については、肝疾患がない共通する対照群（「肝疾患なし」）は、症例基準がない、または肝疾患のどの型も示す単一の遭遇もしくは問題のリスト診断コードを持つ参加者として定義した。

【０３０７】

ＨＳＤ１７Ｂ１３の周辺領域におけるＧＨＳ発見コホートでのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ，Ａ）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ、Ｂ）のレベルについての領域関連プロットを図６（パネルＡ及びＢ）にて示す。紫色の菱形はスプライス変異体ｒｓ７２６１３５６７を示す。各丸は一塩基変異体を示し、丸の色はその変異体とｒｓ７２６１３５６７との間の連鎖不平衡（ＤｉｓｃｏｖＥＨＲコホートで算出されたｒ２）を示す。青色の線はＨａｐＭａｐにおける推定された組換え率を示す。パネルの下の部分は遺伝子座における各遺伝子の相対的な位置及び転写された鎖を示す。ＡＳＴまたはＡＬＴと隣接する遺伝子ＨＳＤ１７Ｂ１３におけるコーディング領域変異体またはスプライス領域変異体との間に有意な関連はなかった（それぞれＡＬＴ及びＡＳＴについて最も有意なｐ値は１．４×１０$^{-1}$及び４．３×１０$^{-2}$）。

【０３０８】

減量手術コホートにおける肝臓の組織病理学的表現型の定義

ＧＨＳ減量手術コホートは２，６４４人の欧州人の子孫から成り、術中肝臓生検検体はこれらの人２，３９１人から得られた。肝臓生検検体をホルマリン固定し、以前記載された（Ｇｅｒｈａｒｄ，ｅｔ　ａｌ．，Ｐａｔｉｅｎｔ　Ｓａｆ．Ｓｕｒｇ．，２０１１，５，１）ように、組織学のためにはヘマトキシリン及びエオシンで染色し、線維症の評価についてはＭａｓｓｏｎのトリクロム染色で染色した。組織学的な診断は以前確立された基準（Ｂｒｕｎｔ，ｅｔ　ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．，１９９９，９４，２４６７－７４）を用いて肝臓病理学者によって判定された。組織学的な診断を用いて以下の表現型：（１）正常：脂肪症、ＮＡＳＨまたは線維症の証拠がない；（２）ＮＡＳＨまたは線維症の証拠がない単純脂肪症（悪性度にかかわりなく）；（３）ＮＡＳＨ：小葉の炎症または肝細胞肥大（悪性度にかかわりなく）の存在、または線維症の存在（段階にかかわりなく）を定義した。

【０３０９】

発見コホート及び再現コホートに由来する配列決定した欧州系の人々のベースラインの特徴を図１に示す。発見コホートにおけるＰ＜１．０×１０$^{-7}$での血清トランスアミナーゼのレベルに関連する一塩基変異体を図２に示す。

【０３１０】

ＤＮＡ試料の調製及び配列決定

手短には、製造元の推奨されたプロトコール（Ｒｏｃｈｅ　ＮｉｍｂｌｅＧｅｎ）に従ってＮｉｍｂｌｅＧｅｎのプローブを用いてエクソーム捕捉を行った。捕捉したＤＮＡをＰＣＲで増幅し、ｑＲＴ－ＰＣＲ（Ｋａｐａ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）によって定量した。試料の９６％にて標的とする塩基の８５％を超える２０×一倍体の読み深度（標的とする塩基のおよそ８０×平均一倍体読み深度）より大きいものを提供するのに十分なカバー深度まで、Ｉｌｌｕｍｉｎａ　ｖ４　ＨｉＳｅｑ　２５００にて７５ｂｐの対合－末端配列決定を用いて、多重化した試料を配列決定した。各Ｉｌｌｕｍｉｎａ　ｖ４　ＨｉＳｅｑ　２５００の設定に由来する生の配列データを配列の読み比較及び変異体の同定のためにＤＮＡｎｅｘｕｓプラットフォーム（Ｒｅｉｄ，ｅｔ　ａｌ．，ＢＭＣ　Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，２０１４，１５，３０）にアップロードした。手短には、生の配列データをＢＣＬファイルから試料特異的なＦＡＳＴＱファイルに変換し、それをヒト参照型である、ＢＷＡ－ｍｅｍを伴ったＧＲＣｈ３７.ｐ１３（Ｌｉ，ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，２００９，２５，１７５４－６０）に対して並べた。ゲノム解析ツールキット（ＭｃＫｅｎｎａ，ｅｔ　ａｌ．，Ｇｅｎｏｍｅ　Ｒｅｓ．，２０１０，２０，１２９７－３０３）を用いて、一塩基変異体（ＳＮＶ）及び挿入／欠失（インデル）配列変異体

を同定した。

【０３１１】

肝臓酵素及び慢性肝疾患表現型のエクソーム全体の関連解析

トランスアミナーゼのレベルとの関連について、＜１％の欠測データ率、Ｈａｒｄｙ－Ｗｅｉｎｂｅｒｇ平衡のＰ値＞１．０×１０$^{-6}$、及び＞０．１％のマイナー対立遺伝子頻度での５０２，２１９の両対立遺伝子変異体を調べた。ｌｏｇ$_{10}$変換した中央値ＡＬＴ及びＡＳＴを年齢、年齢の２乗、性別、ＢＭＩ及び祖先の最初の４つの主成分について調整した。試験参加者間の同系性を説明するために、遺伝的同系性マトリクスを変量効果共変量として適合させた。主成分及び遺伝的同系性マトリクスの双方を近似的な連鎖平衡にて及び＞０．１％のマイナー対立遺伝子頻度で３９，８５８の非ＭＨＣマーカーから構築した。線形の混合モデルをＧＣＴＡパッケージ（Ｙａｎｇ，ｅｔ　ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．，２０１１，８８，７６－８２）で実施されるとき使用して形質残存と一塩基変異体との間の関連について調べた。本文で報告されているＰ値はすべて対立遺伝子モデルに相当する。

【０３１２】

ＧＨＳ発見コホートにおける関連の再現を３つの別々の欧州系のコホート：ＧＨＳ減量手術コホート、Ｄａｌｌａｓ心臓試験及びＰｅｎｎ医学バイオバンク（上記に記載されている）にて試みた。ＧＨＳ減量手術コホート及びＰｅｎｎ医学バイオバンクに由来するＡＬＴ及びＡＳＴの測定をｌｏｇ$_{10}$変換し、年齢、年齢の２乗、性別、ＢＭＩ及び祖先の最初の４つの主成分について調整した。遺伝的同系性マトリクスを変量効果共変量として含め、ＧＣＴＡにおける線形混合モデル用いて解析を行った。Ｄａｌｌａｓ心臓試験では、ｌｏｇ$_{10}$変換したＡＬＴ及びＡＳＴの測定を年齢、年齢の２乗、性別、ＢＭＩ及び祖先の最初の４つの主成分について調整し、ＰＬＩＮＫで実施される線形回帰を用いて解析を行った。３つの再現コホートに関する要約統計を、ＭＥＴＡＬ（Ｗｉｌｌｅｒ，ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，２０１０，２６，２１９０－１）を用いてメタ解析した（再現メタ解析）。発見コホート及び３つの再現コホートについての要約統計を同様にメタ解析した（共同メタ解析）。

【０３１３】

３つの別々の欧州系コホートにおける発見コホートに由来する３５のエクソーム全体の有意な一塩基変異体の再現及び共同メタ解析を図３に示す。

ＧＨＳ発見コホートにおけるトランスアミナーゼとのエクソーム全体の有意な関連（ｐ＜１×１０$^{-7}$）を持つ変異体について、本明細書に記載されている欧州系の再現試験にて本明細書に記載されているように、関連解析及びメタ解析を行った。調べた変異体の数によって決定されたＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉの有意性閾値を用いて、再現された関連を定義した。発見試験及び再現試験のメタ解析も行った。本文で報告されているＰ値はすべて対立遺伝子モデルに相当する。

【０３１４】

トランスアミナーゼが関連する一塩基変異体も慢性肝疾患の表現型（本明細書に記載されているように定義され、解析された）との関連を調べた。変異体の数及び調べた広い慢性肝疾患のカテゴリーによって決定されたＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉの有意性閾値を用いて関連の有意性を決定した。再現された新規の変異体をＧＨＳ減量手術コホートに由来する組織病理学的に定義された肝臓表現型との関連についても調べた。

【０３１５】

慢性肝疾患の表現型との関連解析

肝臓酵素ＥｘＷＡＳに由来する１３の有意で且つ再現された一塩基変異体を上記に記載されているようにＧＨＳ発見コホートから定義された慢性肝疾患の表現型との関連について解析した。Ｐ＜０．０５／２６（Ｐ＜１．９２×１０$^{-3}$）のＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉの有意性閾値を用いて１３の変異体及び調べた２つの広い慢性肝疾患のカテゴリー（アルコール性及び非アルコール性）を説明した。ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７変異体はさらに、上記に記載されているように、ＧＨＳ減量手術コホートに由来する組織病理

学的に定義された肝臓の表現型との関連について解析した。年齢、年齢の２乗、性別、ＢＭＩ及び祖先の最初の４つの主成分について調整した後、ロジスティック回帰のＦｉｒｔｈのペナルティ付き尤度法を用いてオッズ比を推定した。同じ共変量を用いてＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７について遺伝子型のオッズ比を推定した。

【０３１６】

ＤＬＳにおける肝疾患についてのオッズ比は年齢、年齢の２乗、性別、ＢＭＩ及び自己申告の民族性について調整したロジスティック回帰によって推定した。利用できるｒｓ７２６１３５６７の遺伝子型を持つＤａｌｌａｓ心臓試験に由来する参加者を正常対照（ｎ＝４，２７９）として使用した。ＤＰＬＳにおけるオッズ比はロジスティック回帰によって推定した。

【０３１７】

１３のエクソーム全体の有意な及び再現している一塩基変異体の発見コホートにおける肝疾患表現型との関連を図４に示す。

ＰＮＰＬＡ３　ｒｓ７３８４０９（ｐ.Ｉ１４８Ｍ）とＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７との間での遺伝的相互作用－解析

ＰＮＰＬＡ３　ｒｓ７３８４０９とＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７との複合効果を評価するために、相加的遺伝モデルを想定して、相互作用期間と同様に双方の遺伝的変異体についての主効果をモデル化する、それぞれ線形回帰及びロジスティック回帰を用いて、定量的（ＡＬＴ及びＡＳＴ）形質及び二元性（非アルコール性肝疾患及びアルコール性肝疾患）形質についての関連解析を行った。モデルはすべて年齢、年齢の２乗、性別、ＢＭＩ及び祖先の最初の４つの主成分について調整した。ベースＲにおけるｇｌｍ関数を用いて統計的解析を行った。

【０３１８】

ソフトウェア

遺伝的関連解析は、ＧＣＴＡソフトウェア、バージョン１．２５．０（Ｙａｎｇ，ｅｔａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．，２０１１，８８，７６－８２）及びＰＬＩＮＫ、バージョン１．９．０を用いて行った。分位点・分位点プロット及びＭａｎｈａｔｔａｎプロットはＲソフトウェア、バージョン３．２．１（統計的コンピューター計算のためのＲプロジェクト）を用いて生成した。領域関連プロットはＬｏｃｕｓＺｏｏｍ（Ｐｒｕｉｍ，ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，２０１０，２６，２３３６－７）を用いて生成した。

【０３１９】

ＲＮＡ配列決定試験

Ａｇｉｌｅｎｔ　ＲＮＡ　Ｎａｎｏバイオアナライザーチップにて全ＲＮＡを流すことによってＲＮＡの品質及び濃度を評価し；試料はすべて８より大きいＲＮＡ完全性番号（ＲＩＮ）を有した。オリゴ（ｄＴ）２５ビーズ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）による２回の濃縮を用いて、ポリアデニル化ＲＮＡ転写物を単離した。ＲＮＡｃｌｅａｎＸＰビーズ（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ）によって試料を精製し、濃縮し、およそ１４０塩基対に熱断片化した。ランダムヘキサマーを用いてＳｕｐｅｒＳｃｒｉｐｔＩＩＩ逆転写酵素（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）によって第１の鎖の合成を完了し；第２の鎖の合成の間にｄＴＴＰをｄＵＴＰに置き換えた。ウラシルＤＮＡグリコシラーゼ工程を加えてエクソームについて上記で参照した標準のＤＮＡライブラリ調製法に従って試料を処理し、鎖特異的配列決定ライブラリを生成した。試料をプールし、Ｉｌｌｕｍｉｎａ　ｖ４　ＨｉＳｅｑ　２５００にて７５ｂｐの対合末端配列決定を用いて配列決定した。

【０３２０】

新規のＨＳＤ１７Ｂ１３転写物の同定及び検証

２つのミスマッチを許容するＡｒｒａｙＳｔｕｄｉｏ（登録商標）ソフトウェア（ＯｍｉｃＳｏｆｔ（登録商標），Ｃａｒｙ，ＮＣ）を用いて、読み取りデータをＨｕｍａｎ.Ｂ３８にマッピングした。２つのアプローチを採用して新規のＨＳＤ１７Ｂ１３転写物を同

定した。ＡｒｒａｙＳｔｕｄｉｏを用いたＧｅｎｃｏｄｅ ｖ２４に基づいて新規のエクソン接合部が発見された。初期設定でのＴｒｉｎｉｔｙ（ｖ２．２．０）を用いてデノボ転写物アセンブリを行った。カスタム遺伝子モデルを作り出し、ＨＳＤ１７Ｂ１３の新規転写物を組み込み、転写物の定量はカスタム遺伝子モデルに対する読み取り配列比較によって推定した。同定されたＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームすべてのタンパク質配列比較を決定した。白金ＴＭ ＴａｑＤＮＡポリメラーゼ（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）によるＳｕｐｅｒＳｃｒｉｐｔ（商標）ワンステップＲＴ－ＰＣＲシステムを用いてヒト肝臓試料に由来する全ＲＮＡでＲＴ－ＰＣＲを行った。各５０μＬのＲＴ－ＰＣＲ反応物は、１×反応物ミックス、５００ｎＭのそれぞれ順行及び逆行のプライマー（ＰＳＴ５１６：ＡＴＧＡＡＣＡＴＣＡＴＣＣＴＡＧＡＡＡＴＣＣＴＴＣ；配列番号６２）及びＰＳＴ５１７：ＡＴＣＡＴＧＣＡＴＡＣＡＴＣＴＣＴＧＧＣＴＧＧＡＧ；配列番号６３）、１μＬのＲＴ／白金Ｔａｑ、及び７５ｎｇのＲＮＡを含有した。サイクル条件は、４５℃で３０分間の１サイクルと、９４℃で２分間の１サイクルと、９４℃で２０秒間、５３℃で３０秒間及び７２℃で９０秒間の４０サイクルと、７２℃で５分間の１サイクルであり、次いで１０℃で保持した。ＱＩＡｑｕｉｃｋ ＰＣＲ精製キット（Ｑｉａｇｅｎ）を用いて産物を精製し、プライマーＤＥ００２（ＡＴＣＡＧＡＡＣＴＴＣ ＡＧＧＣＣＴＴＧＧ；配列番号６４）を用いた直接Ｓａｎｇｅｒ配列決定に付した。Ｂ及びＣの転写物を同定するために、ＲＴ－ＰＣＲ産物をＳＹＢＲ ＧｏｌｄＳＹＢＲ（登録商標）Ｇｏｌｄ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｇｅｌ Ｓｔａｉｎ（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）で染色する２％アガロースゲルで流し、予想された分子量のバンドを切り出し、ＱＩＡｑｕｉｃｋゲル抽出キット（Ｑｉａｇｅｎ）を用いて精製し、次いでＴＯＰＯ（登録商標）ＴＡクローニングキット（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）によるクローニングに供した。Ｍ１３Ｆ及びＭ１３Ｒの配列決定プライマーを用いてＴＯＰＯクローンの配列決定を行った。シーケンチャーＤＮＡ解析ソフトウェア（Ｇｅｎｅ Ｃｏｄｅｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を用いて配列の解析を行った。

【０３２１】

最初のエクソン（ＧＣＡＡＡＧＣＣＡＴＧＡＡＣＡＴＣＡＴＣＣ；配列番号６５）及び最後のエクソン（ＴＣＴＴＧＡＴＧＴＡＧＴＧＧＧＡＧＴＣＧＧＡＴＴ；配列番号６６）における遺伝子特異的なプライマーを用いて白金Ｔａｑ Ｈｉｇｈ Ｆｉｄｅｌｉｔｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）によるＳｕｐｅｒＳｃｒｉｐｔＩＩＩワンステップＲＴ－ＰＣＲシステムによって５０ｎｇの全ＲＮＡから直接、完全長ＨＳＤ１７Ｂ１３転写物を増幅し、約２．２ｋｂ（最大予測サイズの転写物）のアンプリコンを生成した。Ａｇｉｌｅｎｔバイオアナライザーでアンプリコンを検証した。ＰａｃＢｉｏに適合性のバーコード付きアダプターをアンプリコンにライゲーションし、ＰａｃＢｉｏＰＢビーズ（Ｐａｃｉｆｉｃ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）で浄化した。ライブラリを等量でプールし、ＰａｃＢｉｏＲＳＩＩプラットフォームにて１つのＳＭＲＴ細胞で１８０分間配列決定した。ＰａｃＢｉｏソフトウェアｓｍｒｔａｎａｌｙｓｉｓ ｖ２．３ツールｌａｂｅｌｚｍｗを用いてデータを脱多重化し、次いでコンセンサスツールアンプリコン解析によって解析した。得られたアンプリコンをＨＳＤ１７Ｂ１３のＲｅｆＳｅｑ遺伝子と比較してアイソフォーム及び遺伝子型の状況を決定した。

【０３２２】

ＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォームの細胞内局在

ＨＳＤ１７Ｂ１３のＡ及びＤの転写物を運ぶレンチウイルスをＨｅｐＧ２細胞に感染させ、安定な細胞株を選択し、免疫蛍光法を用いてＨＳＤ１７Ｂ１３のアイソフォーム、脂肪滴及び小胞体を可視化した。手短には、１０％ウシ胎児血清で補完したＥａｇｌｅの最低必須培地にてＨｅｐＧ２細胞を培養した。ＨＳＤ１７Ｂ１３のＡ及びＤの転写物をＭｙｃ－ＤＤＫが主鎖のレンチウイルス構築物にサブクローニングし、レンチウイルスを生成した。ＨＳＤ１７Ｂ１３の転写物を運ぶレンチウイルスをＨｅｐＧ２細胞に感染させた。各ＨＳＤ１７Ｂ１３の転写物を発現している安定な細胞株を完全培養培地における１～３ｍｇ／ｍＬのゲネチシンＧ－４１８硫酸塩によって２週間選択した。固定に続いて、ＨＳ

Ｄ１７Ｂ１３のアイソフォームをマウス抗Ｍｙｃ抗体によって検出した。脂肪滴をＢＯＤＩＰＹ　ＦＬ染料（Ｓｉｇｍａ）で標識した。脂質被覆タンパク質及び小胞体をウサギ抗ＰＬＩＮ抗体（Ｓｉｇｍａ）及びウサギ抗カルネキシン抗体（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）で標識した。免疫蛍光法用の二次抗体は、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ４８８ロバ抗ウサギＩｇＧ及びＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ５９４ロバ抗マウスＩｇＧ（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ）だった。

【０３２３】

ヒト肝臓生検組織におけるＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質発現の定量

プロテアーゼ及びホスファターゼの阻害剤混合物（Ｔｈｅｒｍｏ－ｆｉｓｈｅｒ）の存在下で氷冷１×ＲＩＰＡ溶解緩衝液（ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）にてヒト肝臓及び細胞ペレットの試料をホモジネートした。上清を回収し、ＢＣＡタンパク質アッセイ（Ｔｈｅｒｍｏ－ｆｉｓｈｅｒ）を用いたタンパク質濃度のために使用した。ヒト組織溶解物を３０μｇ／ウェルで負荷し、及び安定な細胞株を９μｇ／ウェルで負荷し、ＳＤＳ／ＰＡＧＥゲル（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）にて分離し、ＰＶＤＦ膜（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）に移した。０．１％のＴｗｅｅｎ２０（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）で補完した１×ＴＢＳにおける５％（ｗｔ／ｖｏｌ）のミルクで１時間、膜をブロックした。ＨＳＤ１７Ｂ１３に対する抗体（１：２００、Ｔｈｅｒｍｏ－ｆｉｓｈｅｒ）及びＢ－アクチンに対する抗体（１：５００、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）と共に膜を４℃で一晩インキュベートした。ＨＲＰを結合した抗ウサギ抗体（１：１０，０００、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ）を用いて結合した抗体を検出し、化学発光試薬（Ｔｈｅｒｍｏ－ｆｉｓｈｅｒ）を用いて増感した。Ｉｍａｇｅ　Ｊソフトウェアを用いてバンドの強度を定量した。

【０３２４】

ＨＳＤ１７Ｂ１３酵素活性の試験管内及び細胞での特性評価

ＨＳＤ１７Ｂ１３の転写物Ａまたは転写物Ｄを内部に持つプラスミドＤＮＡで形質転換したＥ．ｃｏｌｉ（Ｇｅｎｓｃｒｉｐｔ）から組換えヒトＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質を精製した。ＨＳＤ１７Ｂ１３変異体はＣ末端に１０×Ｈｉｓタグを含有し、Ni^{2+}親和性精製を用いて可溶性分画から精製した。ＮＡＤ（Ｐ）Ｈ－Ｇｌｏ検出システム（Ｐｒｏｍｅｇａ）を用いたＮＡＤＨ産生の測定を介して酵素活性を決定した。１００μＬの最終体積にて０．２Ｍのトリス－ＨＣｌ、ｐＨ７．５、０．５ｍＭのNAD^{+}、７５μＭの基質（Ｓｉｇｍａ）及び５００ｎｇの精製酵素において２５℃で３時間、反応を行った。インキュベートの後、２０μＬの反応物を２０μＬのルシフェラーゼ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）と合わせ、室温で１時間インキュベートし、Ｅｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）で読み取った。

【０３２５】

ＨＳＤ１７Ｂ１３の転写物Ａ、転写物Ｄまたは緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ、対照）を過剰発現しているＨＥＫ２９３細胞を用いて細胞に基づくアッセイにてエストラジオールに対するＨＳＤ１７Ｂ１３の活性を検討した。エストラジオールは各細胞型に与えられた。４８時間後、培地を回収し、エストラジオール及びその変換産物であるエストロンの濃度を特定し、ＬＣ－ＭＳによって定量した。ヒドロキシエストラジオール（エストラジオールの代謝産物）及びヒドロキシエストロン（エストロンの代謝産物）はＬＣ－ＭＳによって同定した。

【０３２６】

実施例２：６６のヒト肝臓試料におけるＨＳＤ１７Ｂ１３及びＰＮＰＬＡ３の遺伝子発現の解析

６６のヒト肝臓試料においてＨＳＤ１７Ｂ１３及びＰＮＰＬＡ３の遺伝子発現を解析した。試料はすべて、脂肪症、小葉炎症または線維症がない対照ドナーに由来した。ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７（Ｔ／Ｔ、Ｔ／ＴＡ、及びＴＡ／ＴＡ）及びＰＮＰＬＡ３　ｒｓ７３８４０９（Ｃ／Ｃ、Ｃ／Ｇ、及びＧ／Ｇ）の遺伝子型の分布を表１に示す。

【０３２７】

【表１】

遺伝子型	C/C	C/G	G/G	ND
T/T	12	8	1	0
T/TA	15	12	0	2
TA/TA	12	4	0	0

【０３２８】
ＰＮＰＬＡ３の発現はＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７のスプライス変異体のホモ接合型互性保有者では有意に低下した（図７を参照のこと）。ｍＲＮＡの発現はＦＰＫＭ単位で示した。ＦＤＲ０．００７１でＴ／Ｔと比べて１．６倍の低下が観察された。ＨＳＤ１７Ｂ１３のＴＡ／ＴＡ遺伝子型を持つ変異体ＰＮＰＬＡ３のＣ／Ｃ保有者はＨＳＤ１７Ｂ１３のＴ／Ｔ保有者と比べると有意に低下した発現を有し：１．７倍（ＦＤＲ０．０１７）の低下だった。ＴＡ／ＴＡ遺伝子型を持つ変異体ＰＮＰＬＡ３のＣ／Ｇ保有者は発現で低下を示したが、統計的に有意ではなかった（１．４倍、ＦＤＲ１）。図８は、ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７の３つの遺伝子型（Ｔ／Ｔ、Ｔ／ＴＡ、ＴＡ／ＴＡ）における６３人のＰＮＰＬＡ３　ｒｓ７３８４０９保有者（Ｃ／Ｃ及びＣ／Ｇ、表１を参照のこと）の発現の差異を示す。
【０３２９】
変異体ＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８Ｍの変異体はＮＡＦＬＤについて最もよく検証された遺伝的リスク因子であり、１４８Ｍ対立遺伝子は祖先に応じて人々の５～２５％ではホモ接合型の状態で存在する。ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡがＰＮＰＬＡ３ｐ.Ｉ１４８Ｍに関連する肝損傷のリスクを緩和するかどうかを理解するために、ＤｉｓｃｏｖＥＨＲにおけるＡＬＴ、ＡＳＴ及び慢性肝疾患の表現型との関連での２つの変異体間の相互作用の解析を行った。これらの解析は、肥満（肥満度指数（ＢＭＩ）＞３０ｋｇ／ｍ^{2}）及び非肥満（ＢＭＩ≦３０ｋｇ／ｍ^{2}）の亜集団と同様に参加者すべてで行った。ＡＬＴ（相互作用についてＰ＝１．８×１０$^{-3}$）及びＡＳＴ（相互作用についてＰ＝４．５×１０$^{-3}$）のレベルの関連解析にてＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡとＰＮＰＬＡ３　ｐ．Ｉ１４８Ｍとの間には名目上有意な相互作用があった；これらの関連は主として肥満個体における関連によって推進された（図９を参照のこと）。これらの解析では、ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡ対立遺伝子は上昇したＡＬＴ及びＡＳＴとのＰＮＰＬＡ３　Ｉ１４８Ｍ対立遺伝子の対立遺伝子量に依存した関連を軽減した（図１０を参照のこと）。図１０を参照して、パネルＡは、それぞれＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８のＭ遺伝子型を持つ個体におけるＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７のＡＬＴとの関連を示し、パネルＢはそれぞれＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８Ｍの遺伝子型を持つ個体におけるＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７のＡＳＴとの関連を示す。効果推定値（ベータ及び９５％ＣＩ）は、年齢、年齢の２乗、性別、ＢＭＩ及び祖先の４つの主成分についての調整と共に線形回帰を用いて算出した。図１１（パネルＡ～Ｆ）は、ＰＮＰＬＡ３　ｒｓ７３８４０９（ｐ.Ｉ１４８Ｍ）及びＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７の遺伝子型による生の及び残差化されたＡＬＴのレベルを示す。残差は、年齢、年齢の２乗、性別、ＢＭＩ及び４つの主成分１～４について調整した線形回帰によって算出した。図１２（パネルＡ～Ｆ）は、ＰＮＰＬＡ３　ｒｓ７３８４０９（ｐ.Ｉ１４８Ｍ）及びＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７の遺伝子型による生の及び残差化されたＡＳＴのレベルを示す。残差は、年齢、年齢の２乗、性別、ＢＭＩ及び４つの主成分１～４について調整した線形回帰によって算出した。図１３（パネルＡ～Ｆ）は、ＨＳＤ１７Ｂ１３のスプライス変異体のホモ接合型（Ｔ／Ｔ）参照保有者、ヘテロ接合型（Ｔ／ＴＡ）及びホモ接合型（ＴＡ／ＴＡ）の互性保有者における４つの追加の新規のＨＳＤ１７Ｂ１３転写物（Ｅ～Ｈ）

のｍＲＮＡの発現を示す。遺伝子モデルにおけるコーディング領域は赤及び非翻訳領域は黒で示す。転写物Ｅ及びＨはエクソン３とエクソン４の間に追加のエクソンを含有する。転写物Ｆはエクソン６からイントロン６までのリードスルーに関与する。青の矢印はｒｓ７２６１３５６７からのＡ挿入物を示す。転写物Ｇはエクソン２を欠く。転写物Ｇ及びＨにおける星印はエクソン６の３’末端でのＧの挿入を説明し、それはタンパク質の中途での切り詰めにつながる（転写物Ｄと同様に）。転写物は、箱ひげ図で示すように、ＨＳＤ１７Ｂ１３の遺伝子型に従って差別的に発現される。ｍＲＮＡの発現はＦＰＫＭ単位で示す。

【０３３０】

これらのデータは、ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡ変異体が変異体ＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８Ｍの変異体によって脂肪肝疾患に遺伝的に罹り易い素因を持つ個体にて肝損傷のリスクを軽減することを示唆している。この知見は、ＨＳＤ１７Ｂ１３の治療調節にとって重要な亜集団－変異体ＰＮＰＬＡ３の１４８Ｍ対立遺伝子についてヘテロ接合型またはホモ接合型の個体を示唆してもよい。

【０３３１】

実施例３：６６のヒト肝臓試料におけるＨＳＤ１７Ｂ１３及びＰＮＰＬＡ３の遺伝子発現解析

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼとのエクソン変異体の関連

ＤｉｓｃｏｖＥＨＲ試験（「ＧＨＳ発見コホート」；図１における基本的な人口構成）に由来する欧州系の４６，５４４人にて血清のＡＬＴまたはＡＳＴのレベルとの関連について５０２，２１９の両対立遺伝子単一遺伝子変異を調べた。１９の遺伝子にて合計３５の変異がＰ＜１．０×１０$^{-7}$でＡＬＴまたはＡＳＴと関連することが見いだされた（図１４及び図２を参照のこと）。図１４を参照して、ＧＨＳ発見コホートにおける血清トランスアミナーゼのレベルとの一塩基変異の関連のＭａｎｈａｔｔａｎプロット（左）及び分位点・分位点プロット（右）を示す。Ｐ＜１．０×１０$^{-7}$でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）と有意に関連する１６遺伝子における３１の変異があった（パネルＡを参照のこと）。Ｐ＜１．０×１０$^{-7}$でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）と有意に関連する１０遺伝子における１２の変異があった（パネルＢを参照のこと）。有意な関連はすべて図２に示す。３つの別々の欧州系コホートの再現メタ解析においてＡＬＴまたはＡＳＴと有意に関連したままであるＨＳＤ１７Ｂ１３を含む９つの遺伝子（ここでは遺伝子名によって示す）での１３の変異があった（図３を参照のこと）。エクソン全体の分位点・分位点プロット及びゲノム対照ラムダ値によって示されるように、関連試験は適切に較正された。

【０３３２】

欧州系の人々の３つのコホート：（１）ＤｉｓｃｏｖＥＨＲ（「ＧＨＳ減量手術コホート」）由来の減量手術患者（ｎ＝２，６４４）；（２）Ｄａｌｌａｓ心臓試験に由来する１，３５７人；及びＰｅｎｎ医学バイオバンクに由来する８，５２６人にて再現試験を行った。再現コホートのメタ解析では、９つの遺伝子における１３の変異がＡＬＴまたはＡＳＴの血清レベルと有意に関連した（調べた３５の変異についてＰ＜１．４３×１０$^{-3}$のＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉの有意な閾値（図３を参照のこと）。これらには、高いトランスアミナーゼのレベルと関連することが以前報告された変異体、たとえば、ＰＮＰＬＡ３（Ｒｏｍｅｏ，ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．，２００８，４０，１４６１－５）、ＴＭ６ＳＦ２（Ｋｏｚｌｉｔｉｎａ，ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．２０１４，４６，３５２－６）、ＳＥＲＰＩＮＡ１（Ｂｒａｎｔｌｙ，ｅｔ　ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｍｅｄ．，１９８８，８４，１３－３１）、ＳＡＭＭ５０（Ｋｉｔａｍｏｔｏ，ｅｔ　ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．，２０１３，１３２，７８３－９２）、及びＥＲＬＩＮ１（Ｆｅｉｔｏｓａ，ｅｔ　ａｌ．，Ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ，２０１３，２２８，１７５－８０）が含まれた。ＳＥＲＰＩＮＡ１はアルファ－１－アンチトリプシンをコードするが、その機能的欠損は肝疾患の原因となる；ＳＡＭＭ５０との関連にはＰＮＰＬＡ３における変異との連鎖不平衡が介在し、ＥＲＬＩＮ１は肝臓の脂肪沈着に関与している。肝

疾患に関連すると以前報告されなかった変異体も同定した。これらには、それぞれＡＬＴ及びＡＳＴをコードする遺伝子であるＧＰＴ及びＧＯＴ１、ならびに溶質キャリアファミリー３９メンバー１２をコードするＳＬＣ３９Ａ１２における幾つかの変異体が含まれた。

【０３３３】

１７－ベータヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼファミリーの未同定メンバーであるヒドロキシステロイド１７－ベータデヒドロゲナーゼ１３をコードする遺伝子であるＨＳＤ１７Ｂ１３における変異体とＡＬＴ（発見Ｐ＝４．２×１０$^{-12}$、再現Ｐ＝１．７×１０$^{-4}$）及びＡＳＴ（発見Ｐ＝６．２×１０$^{-10}$、再現Ｐ＝１．７×１０$^{-4}$、図３を参照のこと）との間での再現可能な関連も同定した。関連する変異体であるｒｓ７２６１３５６７は、エクソン６のドナーのスプライス部位に隣接するアデニンの挿入（ＴＡ対立遺伝子）であり、ＧＨＳ発見コホートにて２６．０％の対立遺伝子頻度を有した。以前、Ｃｈａｍｂｅｒｓ，ｅｔ　ａｌ．はＡＬＴレベルに関連する４ｑ２２にて隣接する遺伝子座（ｒｓ６８３４３１４）を同定した（Ｃｈａｍｂｅｒｓ，ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．，２０１１，４３，１１３１－８）；ｒｓ７２６１３５６７はこれまでトランスアミナーゼのレベルに関連するとは報告されていなかった。ＨＳＤ１７Ｂ１３は同じ遺伝子ファミリーの別のメンバーであるＨＳＤ１７Ｂ１１の３０ｋｂ上流にある。発見コホート（図６を参照のこと）にて、または発見コホートと３つの再現コホートとの共同メタ解析にてＨＳＤ１７Ｂ１１におけるコーディング変異またはスプライス変異とトランスアミナーゼのレベルの間ではエクソン全体の有意な関連は観察されなかった。さらに、ｒｓ７２６１３５６７のＨＳＤ１７Ｂ１１における変異体との連鎖不平衡は祖先群すべてにわたって控え目だった（祖先群すべてにおけるＨＳＤ１７Ｂ１１での確認された変異すべてとのｒ^{2}＜０．４、データは示さず）。まとめて、これらの知見はトランスアミナーゼのレベルと機能的に関係する可能性が最も高いゲノム領域における遺伝子としてのＨＳＤ１７Ｂ１３を示唆している。

【０３３４】

エクソン変異体の慢性肝疾患の臨床診断との関連

慢性肝疾患の最も進行した形態：アルコール性肝硬変、非アルコール性肝硬変及び肝細胞癌（ＨＣＣ）と同様にアルコール性及び非アルコール性（非ウイルス性）の肝疾患を含む、発見及び再現のコホートならびに慢性肝疾患にて見いだされた９つの遺伝子における１３のトランスアミナーゼに関連する変異の間での関係性も解析した。調べた１３の変異についてのＰ＜１．９２×１０$^{-3}$のＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉの有意な閾値を用いて、５つの遺伝子（ＨＳＤ１７Ｂ１３、ＳＥＲＰＩＮＡ１、ＴＭ６ＳＦ２、ＰＮＰＬＡ３、及びＳＡＭＭ５０）における６つの変異と慢性肝疾患の表現型との間で有意な関連が見いだされた（図４を参照のこと）。ＳＥＲＰＩＮＡ１、ＴＭ６ＳＦ２、ＰＮＰＬＡ３、及びＳＡＭＭ５０との関連は以前報告された関連を裏付けている。発見コホートでは、ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡは対立遺伝子量に依存してアルコール性及び非アルコール性の肝疾患双方のＥＨＲに由来するカテゴリーすべて（図１５、パネルＡを参照のこと）：アルコール性肝疾患のカテゴリーすべての低いオッズ、ヘテロ接合型オッズ比（ＯＲ$_{het}$）（９５％信頼区間）０．５８（０．４２－０．８０）、ホモ接合型ＯＲ（ＯＲ$_{hom}$）０．４７（０．２３－０．９７）、対立遺伝子ＯＲ（ＯＲ$_{allelic}$）０．６２（０．４８－０．８１）、Ｐ＝１．８×１０$^{-4}$；非アルコール性肝疾患のカテゴリーすべての低いオッズ、ＯＲ$_{het}$０．８３（０．７５－０．９２）、ＯＲ$_{hom}$０．７０（０．５７－０．８７）、ＯＲ$_{allelic}$０．８４（０．７８－０．９１）、Ｐ＝１．３×１０$^{-5}$に関連した。ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡは、それぞれヘテロ接合型及びホモ接合型についてアルコール性肝硬変の４２％及び７３％の低いオッズ（ＯＲ$_{het}$０．５８（０．３９－０．８６）、ＯＲ$_{hom}$０．２７（０．０９－０．８５）、ＯＲ$_{allelic}$０．５６（０．４１－０．７８）、Ｐ＝３．４×１０$^{-4}$）で、ならびにそれぞれヘテロ接合型及びホモ接合型について非アルコール性肝硬変の２６％及び４９％の低いオッズ（ＯＲ$_{het}$０．７４（０．６０－０．９３）、ＯＲ$_{hom}$０．５１（０．３１－０．８５）、ＯＲ$_{allelic}$０．７４（０．６２－０．８８）、Ｐ＝４．５×１

０$^{-4}$）で、低いオッズのアルコール性及び非アルコール性の肝硬変にも関連した。ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡは、名目上、低いオッズのＨＣＣにも関連した。

【０３３５】

これらの知見は、多民族Ｄａｌｌａｓ肝臓試験（ＤＬＳ）及びＤａｌｌａｓ小児肝臓試験（ＤＰＬＳ）にて確認され、拡大適用された（図５を参照のこと）。ＤＬＳでは、ＴＡ対立遺伝子は対立遺伝子量に依存して任意の肝疾患の低いオッズと関連した（OR_{het}０．７４（０．５７－０．９７）、OR_{hom}０．４１（０．２１－０．８３）、$OR_{allelic}$０．７０（０．５－０．８８）、Ｐ＝１．８×１０$^{-3}$、図１５のパネルＢを参照のこと）。同様の効果は、アルコール性（$OR_{allelic}$０．７２（０．５３－０．９９）、Ｐ＝４．４×１０$^{-2}$）及び非アルコール性（$OR_{allelic}$０．６５（０．４０－１．０７）、Ｐ＝９．０×１０$^{-2}$）の肝疾患の進行した肝硬変の形態との保護的関連を含めて、ＥＨＲに由来する肝疾患の亜型にわたって認められた。自己申告の民族性によって群分けされた個体のサブセット解析では、肝疾患との関連は、ヒスパニック系アメリカ人（ｎ＝３２６症例及び７２２の対照、$OR_{allelic}$０．５１（０．３５－０．７４）、Ｐ＝４．０×１０$^{-4}$）で有意だった；統計的有意性は達成しないが、同様の数的傾向は、ＤＬＳのサブセットであるアフリカ系アメリカ人（ｎ＝３３症例及び２，２９１の対照、$OR_{allelic}$０．７４（０．２５－２．４７）、Ｐ＝０．６７）及び欧州系アメリカ人（ｎ＝１５８症例及び１，２６６の対照、$OR_{allelic}$０．８７（０．６５－１．１５）、Ｐ＝０．３２）でも言及された。ヒスパニック系アメリカ人の小児肝疾患患者及び肥満対照の別の試験であるＤＰＬＳでは、ＴＡ対立遺伝子は肝疾患の低いオッズ（$OR_{allelic}$０．６１（０．３７－０．９９）、Ｐ＝４．６×１０$^{-2}$）にも関連した。従って、ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡは、３つの無関係な集団における成人及び小児にて肝硬変を含む慢性肝疾患の複数の形態の低下したオッズに関連した。

【０３３６】

図１５を参照して、ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡはアルコール性及び非アルコール性の肝疾患の表現型の低下したリスクに関連することが示される。ＧＨＳ発見コホートでは、ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７は対立遺伝子量に依存して非アルコール性及びアルコール性の肝疾患、肝硬変及び肝細胞癌の低いオッズに関連する（パネルＡを参照のこと）。オッズ比は、年齢、年齢の２乗、性別、ＢＭＩ及び祖先の主成分について調整してロジスティック回帰を用いて算出した。ヘテロ接合型（ＨｅｔＯＲ）保有者及びホモ接合型（ＨｏｍＯＲ）保有者についての遺伝子型のオッズ比も示す。Ｄａｌｌａｓ肝臓試験では、ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７は対立遺伝子量に依存して任意の肝疾患の低いオッズに関連した（パネルＢを参照のこと）。同様の対立遺伝子量依存性の効果は肝疾患の亜型にわたって認められた。オッズ比は、年齢、年齢の２乗、性別、ＢＭＩ及び自己申告の民族性について調整してロジスティック回帰を用いて算出した。

【０３３７】

ＰＮＰＬＡ３　ｒｓ７３８４０９（ｐ.Ｉ１４８Ｍ）とＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７との間での遺伝的相互作用

変異体ＰＮＰＬＡ３のｐ.Ｉ１４８Ｍの変異体はＮＡＦＬＤについて最もよく検証された遺伝的リスク因子であり、Ｉ１４８Ｍ対立遺伝子は祖先に応じｔｒ個体の５～２５％にてホモ接合型の状態で存在する。ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７がＰＮＰＬＡ３ｐ.Ｉ１４８Ｍに関連する肝損傷のリスクを緩和するかどうかを理解するために、ＤｉｓｃｏｖＥＨＲにおけるＡＬＴ、ＡＳＴ及び慢性肝疾患の表現型との関連にて２つの変異体間での相互作用の解析を行った。これらの解析は、参加者すべて、と同様に肥満（肥満度指数［ＢＭＩ］≧３０ｋｇ／ｍ^{2}）及び非肥満（ＢＭＩ＜３０ｋｇ／ｍ^{2}）の亜集団にて実施した。ＡＬＴ（相互作用についてＰ＝１．８×１０$^{-3}$）及びＡＳＴ（相互作用についてＰ＝４．５×１０$^{-3}$）のレベルの関連解析ではＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６

７：ＴＡとＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８Ｍとの間には名目上有意な相互作用があった；これらの関連は主として肥満個体における関連によって推進された（図９を参照のこと）。これらの解析では、ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡ対立遺伝子は、上昇したＡＬＴ及びＡＳＴとのＰＮＰＬＡ３　Ｉ１４８Ｍ対立遺伝子の対立遺伝子量依存性の関連を軽減した（図１６、図１１及び図１２を参照のこと）。ＲＮＡの配列決定に基づく発現解析は、ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡが対立遺伝子量に依存してＰＮＰＬＡ３のｍＲＮＡ発現の低下に関連することを明らかにした（図７を参照のこと）。これらのデータは、ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡ変異体が、変異体ＰＮＰＬＡ３のｐ.Ｉ１４８Ｍ変異体によって脂肪肝疾患に遺伝的に罹患しやすい素因を持つ個体における肝損傷のリスクを軽減することを示唆している。

【０３３８】

図１６を参照して、ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡは、ＰＮＰＬＡ３ｐ.Ｉ１４８Ｍに関連する肝損傷のリスクを軽減することが示される。それぞれＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８Ｍの遺伝子型を持つ個体におけるＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７のＡＬＴとの関連（パネルＡを参照のこと）。それぞれＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８Ｍの遺伝子型を持つ個体におけるＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７のＡＳＴとの関連（パネルＢを参照のこと）。効果の推定値（ベータ及び９５％ＣＩ）は、年齢、年齢の２乗、性別、ＢＭＩ及び祖先の４つの主成分について調整して線形回帰を用いて算出した。ＡＬＴ及びＡＳＴのレベルの関連解析におけるＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡとＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８Ｍとの間での相互作用についてのＰ値はそれぞれＰ＝１．８×１０$^{-3}$及びＰ＝４．５×１０$^{-3}$だった。

【０３３９】

ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡの肝臓病理との関連

ＮＡＦＬＤは、有意な炎症の証拠がない肝臓の脂肪蓄積（単純な脂肪症）からさらに臨床的に影響力の強いＮＡＳＨまでに及ぶ疾患スペクトルを説明する。ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡとＥＨＲに由来する肝疾患の診断コードとの間での関連を確認するために、且つ脂肪症からＮＡＳＨまでの組織病理学的な進行とのその関連をさらに理解するために、ＧＨＳ減量手術コホートにおける関連の検査を行った。減量手術の時点での肝臓生検によって評価された全エクソームを配列決定した２，３９１人のこのコホートでは、合計５５５人（２３％）は脂肪症、脂肪性肝炎または線維症の証拠を有さず（「正常」）、８３０人（３５％）は単純な脂肪症を有し、１００６人（４２％）はＮＡＳＨを有した。遺伝子型により正常肝臓、単純な脂肪症及びＮＡＳＨの保有率を比較すると、正常肝臓の保有率は遺伝子型によって異なるとは思われない（それぞれＴ／Ｔ、Ｔ／ＴＡ及びＴＡ／ＴＡの保有者について２３％、２４％及び２３％、割合の傾向についてのカイ二乗検定によってＰ＝０．５）が、ＮＡＳＨの保有率は各ＴＡ対立遺伝子と共に低下し（それぞれＴ／Ｔ、Ｔ／ＴＡ及びＴＡ／ＴＡの保有者について４５％、４０％及び３１％、Ｐ＝１．６×１０$^{-4}$）、単純な脂肪症の保有率は各ＴＡ対立遺伝子と共に上昇する（それぞれＴ／Ｔ、Ｔ／ＴＡ及びＴＡ／ＴＡの保有者について３３％、３５％及び４７％、Ｐ＝１．１×１０$^{-3}$）（図１７、パネルＡを参照のこと）ことが観察された。脂肪症の個体間では、ＴＡ対立遺伝子は対立遺伝子量に依存して、単純な脂肪症と比べてＮＡＳＨの統計的に有意に低いオッズに関連した（OR_{het}０．８７（０．７１－１．０６）、OR_{hom}０．４８（０．３３－０．７０）、$OR_{allelic}$０．７７（０．６６－０．９０）、Ｐ＝６．５×１０$^{-4}$）（図１７、パネルＢを参照のこと）。要するに、これらのデータは、単純な脂肪症からＮＡＳＨ及び線維症のさらに進行した段階までのＮＡＦＬＤの進行に介在するＨＳＤ１７Ｂ１３についての役割を示唆している。

【０３４０】

図１７を参照して、ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡは単純な脂肪症から脂肪性肝炎及び線維症への進行のリスクの軽減に関連することが示される。ＧＨＳ減量手術コホートに由来する肝臓生検による２，３９１人におけるＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７の遺伝子型に従って組織病理学的に特徴付けた肝疾患の保有率（パネルＡ

を参照のこと）。正常な肝臓の保有率は遺伝子型によって異なるとは思われなかった（割合の傾向についてのカイ二乗検定によってＰ＝０．５）が、ＮＡＳＨの保有率は各ＴＡ対立遺伝子と共に低下し（Ｐ＝１．６×１０$^{-4}$）、単純な脂肪症の保有率は各ＴＡ対立遺伝子と共に上昇した（Ｐ＝１．１×１０$^{-3}$）。ＧＨＳ減量手術コホートでは、ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７はそれぞれヘテロ接合型及びホモ接合型のＴＡ保有者にてＮＡＳＨの１３％及び５２％の低いオッズに関連した（パネルＢを参照のこと）。オッズ比は、年齢、年齢の２乗、性別、ＢＭＩ及び祖先の主成分について調整してロジスティック回帰を用いて算出した。ヘテロ接合型（ＨｅｔＯＲ）及びホモ接合型（ＨｏｍＯＲ）の保有者についての遺伝子型のオッズ比も示す。

【０３４１】

ＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡ及びＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質の発現に対するｒｓ７２６１３５６７：ＴＡの効果

遺伝子の既知の及び新規の転写物の発現に対するＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡ対立遺伝子の効果を調べた。ＲＮＡの配列決定を用いて、ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７スプライス変異体の２２のＴ／Ｔホモ接合型、３０のＴ／ＴＡヘテロ接合型及び１７のＴＡ／ＴＡホモ接合型の保有者に由来する組織学的に正常な肝臓試料にてＨＳＤ１７Ｂ１３のｍＲＮＡの発現を評価した。２つのＨＳＤ１７Ｂ１３転写物Ａ及びＢに加えて、２つの新規の転写物：エクソン６を欠く転写物Ｃ及びタンパク質の中途での切り詰めを生じると予測されるエクソン６の３’末端でのグアニンヌクレオチドの挿入を含有する転写物Ｄを同定した。４つの追加の転写物（Ｅ～Ｈ）は非常に低いレベルで発現された（図１３を参照のこと）。転写物はＲＴ－ＰＣＲ及びＳａｎｇｅｒの配列決定によって検証した（データは示さず）。転写物Ｄもロングリードのｃ ＤＮＡ配列決定を用いて検証した。これらの転写物の発現レベルはＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７の遺伝子型に従って変化した；対立遺伝子量に依存して各ＴＡ対立遺伝子と共に、転写物Ａ及びＢのレベルは低下した一方で、転写物Ｃ及びＤのレベルは上昇した（図１８、パネルＡ及びＢを参照のこと）。完全長の３００アミノ酸のタンパク質をコードする転写物ＡはＴ／Ｔホモ接合型で優勢な転写物だった一方で、中途で切り詰められるタンパク質をコードする転写物ＤはＴＡ／ＴＡホモ接合型で優勢な転写物だった。ヒト肝臓の生検組織では、切り詰められるアイソフォームＤタンパク質はヘテロ接合型及びＴＡ／ＴＡホモ接合型にて最少限に存在したが、アイソフォームＡタンパク質の多量は対立遺伝子量に依存して低下した（図１８、パネルＣ及びＤを参照のこと）。これらのデータはｍＲＮＡのスプライシングを変化させるＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７に一致し、ヒト肝臓では実質的に発現を減らすタンパク質の切り詰め形態の合成を生じる。

【０３４２】

図１８を参照して、新規のＨＳＤ１７Ｂ１３転写物の発現、細胞内局在及び酵素活性を示す。ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７のスプライス変異体のホモ接合型参照（Ｔ／Ｔ）、ヘテロ接合型互性（Ｔ／ＴＡ）及びホモ接合型互性（ＴＡ／ＴＡ）の保有者におけるＨＳＤ１７Ｂ１３転写物Ａ及びＤの発現（パネルＡを参照のこと）。ＨＳＤ１７Ｂ１３遺伝子のコーディング領域は赤で示し、非翻訳領域は黒の太線として示し、イントロンは黒の細線として示す。転写物Ｄにおける星印はｒｓ７２３１３５６７に由来するＡ挿入を示す。ｍＲＮＡの発現はＦＰＫＭ単位（１００万のマッピングしたリード当たりの転写物のキロベース当たりの断片）で示される。ＨＳＤ１７Ｂ１３転写物Ａ及びＤを過剰発現しているＨｅｐＧ２細胞のウエスタンブロット。ＨＳＤ１７Ｂ１３転写物Ｄは、ＨＳＤ１７Ｂ１３転写物Ａと比べて分子量が小さい切り詰められたタンパク質に翻訳された（パネルＢを参照のこと）。新鮮で凍結したヒト肝臓及びＨＥＫ２９３細胞の試料に由来するＨＳＤ１７Ｂ１３のウエスタンブロット（パネルＣを参照のこと）。ヒト肝臓試料は、ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７のスプライス変異体のホモ接合型参照（Ｔ／Ｔ）、ヘテロ接合型互性（Ｔ／ＴＡ）及びホモ接合型互性（ＴＡ／ＴＡ）の保有者に由来する。細胞試料は、タグを付けていないＨＳＤ１７Ｂ１３転写物Ａ及びＤを過剰発現しているＨＥＫ２９３細胞に由来する。ＨＳＤ１７Ｂ１３転写物ＤはＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォ

ームＡより分子量が小さい切り詰められたタンパク質アイソフォームＤに翻訳された。ＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームＤタンパク質のレベルは、ヒト肝臓（左）及び細胞（右）の試料の双方に由来するアイソフォームＡタンパク質のレベルより低かった（パネルＤを参照のこと）。アクチンに対して基準化したタンパク質のレベルを棒列で示した；＊＊Ｐ＜０．００１、＊Ｐ＜０．０５。ＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームＡ及びＤの双方は脂肪滴の膜に局在した（パネルＥを参照のこと）。ＨＳＤ１７Ｂ１３転写物ＡまたはＤを安定して過剰発現しているＨｅｐＧ２をＢＯＤＩＰＹで標識して脂肪滴を示し、及び抗Ｍｙｃで標識してＨＳＤ１７Ｂ１３の局在を示した。図はすべて同じ程度に拡大した。尺度棒は１０μｍを示す。挿入図は元々の画像の４×拡大を表す。１７－ベータエストラジオール（エストラジオール）、ロイコトリエンＢ４（ＬＴＢ４）及び１３－ヒドロキシオクタデカジエン酸（１３（Ｓ）－ＨＯＤＥ）に対するＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームＡ及びＤの酵素活性（パネルＦを参照のこと）。ＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームＤは、アイソフォームＡについて相当する値の＜１０％の酵素活性を示す。ＨＥＫ２９３細胞で過剰発現された場合のＧ、ＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームＤは培養培地で測定するとエストラジオール（基質）のエストロン（生成物）への多くの変換を示さなかった一方で、過剰発現したＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームＡは強力な変換を示した。

【０３４３】

ヒト肝臓細胞におけるＨＳＤ１７Ｂ１３の発現

ＨＳＤ１７Ｂ１３は肝臓にて主として発現され（Ｌｉｕ，ｅｔ　ａｌ．，Ａｃｔａ　Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｐｏｌ．，２００７，５４，２１３－８）、その際、それは脂肪滴に局在する（Ｓｕ，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，２０１４，１１１，１１４３７－４２）ということは、脂肪肝疾患の病態形成における役割に矛盾しない。ＨＳＤ１７Ｂ１３の発現及びその局在は、ＨＳＤ１７Ｂ１３転写物Ａ及びＤを発現しているレンチウイルスで安定して形質導入した不死化ヒト肝臓細胞にて評価した。ＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームＡはＢＯＤＩＰＹで標識した脂肪滴を取り囲む膜にて主として検出された（図１８、パネルＥを参照のこと）。同様の細胞内局在は脂肪滴表面でのＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームＤについて観察された（図１８、パネルＦを参照のこと）。

【０３４４】

試験管内及び細胞モデルにおけるＨＳＤ１７Ｂ１３の活性に対するｒｓ７２６１３５６７：ＴＡの効果

ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡに起因してＨＳＤ１７Ｂ１３タンパク質が中途で切り詰められることの機能的結果を理解するために、組換えタンパク質を用いてアイソフォームＡ及びＤの酵素活性を試験管内で評価した。３００を超える推定上の基質を調べたが、そのうちエストラジオール、ロイコトリエンＢ４及び１３－ヒドロキシオクタデカジエン酸はＨＳＤ１７Ｂ１３によって酵素的に変換され、ヒドロキシル基のケトン基への酸化を生じた。ＨＳＤ１７Ｂ１３アイソフォームＤは３つの基質に対して大きく低下した活性を示した（図１８、パネルＦを参照のこと）。

【０３４５】

ＧＦＰ対照と比べて、ＨＳＤ１７Ｂ１３転写物Ａを過剰発現している細胞が細胞培養培地にて高い濃度のエストロンと同様に低い濃度のエストラジオールを有したということは、エストラジオールに対する酵素活性を示唆している（図１８、パネルＧを参照のこと）。ＨＳＤ１７Ｂ１３転写物Ｄを過剰発現している細胞がＧＦＰ対照細胞に類似するエストロン／エストラジオールの比を有したということはＨＳＤ１７Ｂ１３転写物Ｄが有意な機能喪失を有することを示唆している。質量分光分析は、消費されたエストラジオールと比べてエストロンの少ない蓄積を説明する、エストロンのヒドロキシエストロン及び他の生成物への急速な変換を明らかにした。

【０３４６】

大規模なエクソームの配列決定を介して、ＨＳＤ１７Ｂ１３におけるスプライス変異体と、低下した血清トランスアミナーゼのレベルと同様に肝疾患の進行した肝硬変の形態及びＨＣＣを含む肝疾患の非アルコール性及びアルコール性の形態のリスクの低下との間で

新規の関連を特定した。我々の知る限りでは、これは肝疾患との保護的関連を有するタンパク質を変化させる変異体の最初の報告である。ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡ対立遺伝子は単純な脂肪症に関連しなかったが、ＮＡＳＨへの進行のリスクの低下に関連した。幾つかの異なる肝疾患のカテゴリー及び民族性にわたる４つの独立したコホート（ＤｉｓｃｏｖＥＨＲ、ＤｉｓｃｏｖＥＨＲにおける独立した減量手術コホート、ＤＬＳ及びＤＰＬＳ）における量に依存した保護的関連の一貫性は、報告されたＨＳＤ１７Ｂ１３の変異体が慢性肝疾患のさらに臨床的に進んだ段階への進行から保護するという見解を支持している。観察された対立遺伝子量への依存性は、ＨＳＤ１７Ｂ１３の機能のさらに奥深い調節が疾患のリスク及び進行に対してさらに奥深い効果を生じてもよいことも示している。ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡ対立遺伝子は変異体ＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８Ｍの変異体によって脂肪肝疾患に遺伝的に罹患し易い素因を持つ個体における肝損傷のリスクも軽減する。この知見は、ＨＳＤ１７Ｂ１３の治療的調節にとって重要な亜集団－変異体ＰＮＰＬＡ３　１４８Ｍ対立遺伝子についてヘテロ接合型またはホモ接合型の個体を示唆してもよい。

【０３４７】

本明細書に記載されている関連の知見は高いＢＭＩを有する欧州系及びヒスパニック系のアメリカ人における所見に主として基づく。ＨＳＤ１７Ｂ１３は、ＨＳＤ１７Ｂ１３に対して高い配列類似性を持つが、組織分布がさらに広い、同じ遺伝子ファミリーのメンバーであるＨＳＤ１７Ｂ１１にごく接近して存在する。全体的に見て、本明細書で提示したデータはＨＳＤ１７Ｂ１３がヒトにおける脂肪肝疾患の予防及び治療のための潜在的な治療標的であることを支持している。本明細書で提示したデータは、ＨＳＤ１７Ｂ１３を標的とすることは、脂肪症から、有意な罹患率及び死亡率に関連し、現在有効な治療がないＮＡＳＨ、線維症及び肝硬変の後期段階への肝疾患の進行を減らし得ることを示している。

【０３４８】

実施例４：ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡはＰＮＰＬＡ３　Ｉ１４８Ｍに関連するアルコール性及び非アルコール性の肝疾患のリスクを軽減する

脂肪症、小葉炎症または線維症がない対照ドナーに由来する２９，９２８のヒト肝臓試料のＨＳＤ１７Ｂ１３及びＰＮＰＬＡ３の遺伝子型を、アルコール性肝疾患を有する患者に由来する１９０の試料または非アルコール性肝疾患を有する１８５７人の患者と比較することによって、ＨＳＤ１７Ｂ１３及びＰＮＰＬＡ３の遺伝子型の肝疾患との関連を解析した。オッズ比は、９５％の信頼区間でＨＳＤ１７Ｂ１３及びＰＮＰＬＡ３の遺伝子型の各組み合わせについて（疾患を有する群の発生率）／（対照群の発生率）の方程式によって算出した。図１９を参照して、パネルＡはそれぞれＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８Ｍの遺伝子型を持つ個体におけるＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７のアルコール性肝疾患との関連を示し、パネルＢはそれぞれＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８Ｍの遺伝子型を持つ個体におけるＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７の非アルコール性肝疾患との関連を示す。データは、ＰＮＰＬＡ３　ｐ.Ｉ１４８Ｍがアルコール性及び非アルコール性の肝疾患双方の発生率と対立遺伝子量依存性に関連することを実証している。ＨＳＤ１７Ｂ１３　ｒｓ７２６１３５６７：ＴＡ遺伝子型は、対立遺伝子量に依存する方法で、アルコール性及び非アルコール性の肝疾患双方のリスクの低下と関連した。

【図面】

【図１】

特徴	GHS 発見コホート (N = 46,544)	GHS 減量手術コホート (N = 2,644)	Dallas 心臓試験 (N = 1,357)	Penn 医学バイオバンク (N = 8,526)
年齢 (歳) – 中央値 (IQR)	63 (50 - 74)	53 (44 - 61)	46 (38 - 54)	68 (60 - 76)
女性性別 – 数 (%)	26,875 (58)	2,119 (80)	724 (53)	3,242 (38)
肥満度指数 – 中央値 (IQR)	30 (25 - 45)	47 (42 - 54)	28 (25 - 32)	30 (25 - 32)
トランスアミナーゼのレベル (U/L) – 中央値 (IQR)				
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)	22.0 (17.0 - 29.0)	23.0 (17.5 - 29.5)	20.0 (15.0 - 27.0)	22.0 (17.0 - 30.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)	23.0 (20.0 - 27.5)	23.0 (20.0 - 27.0)	21.0 (18.0 - 25.0)	24.0 (20.0 - 30.5)
肝疾患の存在 – N (%)				
アルコール性肝疾患	197 (0.4)	7 (0.3)	-	-
アルコール性肝硬変	130 (0.3)	3 (0.1)	-	-
非アルコール（非ウイルス性）性肝疾患	1,938 (4.2)	1,543 (58.4)	-	-
非アルコール性肝硬変	382 (0.8)	24 (0.9)	-	-
肝細胞癌	76 (0.2)	1 (0.04)	-	-
肝疾患なし	30,628 (65.8)	1 (0.04)	-	-

【図２－１】

形質	Chr	BP	Ref	Alt	rsID	遺伝子	注釈	AA 置換	ベータ(SE)	P	AAF	N
ALT	1	220970028	A	G	rs2642438	*MARC1*	ミスセンス	p.Thr165Ala	0.008 (0.001)	4.67E-08	0.7067	40,834
	4	88231392	T	TA	rs72613567	*HSD17B13*	スプライスドナー		-0.009 (0.001)	4.16E-12	0.2634	40,834
	8	144997604	C	T	rs371119003	*PLEC*	ミスセンス	p.Ala2302Thr	-0.160 (0.026)	1.30E-09	0.0005	40,833
	8	145008502	G	A		*PLEC*	ミスセンス	p.Arg522Cys	-0.268 (0.032)	3.26E-17	0.0003	40,834
	8	145692918	G	A	rs35968570	*KIFC2*	ミスセンス	p.Glu174Lys	-0.033 (0.005)	1.40E-11	0.0139	40,834
	8	145730072	G	A	rs143408057	*GPT*	ミスセンス	p.Arg83His	-0.314 (0.036)	3.28E-18	0.0003	40,834
	8	145730161	C	T	rs201815297	*GPT*	ミスセンス	p.Ala87Val	-0.224 (0.014)	6.28E-59	0.0018	40,834
	8	145730221	G	A	rs112574791	*GPT*	ミスセンス	p.Arg107Lys	-0.033 (0.005)	4.25E-11	0.0136	40,834
	8	145731636	T	G	rs145155876	*GPT*	停止コドンの生成	p.Tyr326*	-0.235 (0.031)	1.76E-14	0.0004	40,814
	8	145732114	G	C	rs141505249	*GPT*	ミスセンス	p.Glu430Gln	-0.224 (0.013)	8.84E-64	0.0019	40,795
	8	145732151	G	A	rs143462595	*GPT*	ミスセンス	p.Arg442His	-0.077 (0.013)	1.18E-09	0.0021	40,826
	8	145732180	G	C	rs147998249	*GPT*	ミスセンス	p.Val452Leu	-0.225 (0.013)	8.19E-65	0.0019	40,833
	8	145732305	G	GC		*GPT*	フレームシフト	p.Glu475fs	-0.271 (0.031)	1.00E-18	0.0004	40,834
	8	145748532	A	G	rs567402720	*LRRC24*	ミスセンス	p.Leu290Ser	-0.185 (0.028)	3.42E-11	0.0004	40,813
	9	117122202	C	T	rs3748177	*AKNA*	同義変異	p.Glu755Glu	-0.007 (0.001)	9.51E-09	0.5232	40,834
	9	117124731	G	A	rs3748176	*AKNA*	ミスセンス	p.Pro624Leu	-0.007 (0.001)	4.31E-09	0.5230	40,832
	10	101595996	T	A	rs17222723	*ABCC2*	ミスセンス	p.Val1188Glu	-0.015 (0.003)	2.97E-08	0.0608	40,834
	10	101606861	G	T	rs1137968	*ABCC2*	同義変異	p.Val1430Val	-0.015 (0.003)	2.71E-08	0.0608	40,834
	10	101610533	C	T	rs8187707	*ABCC2*	同義変異	p.His1496His	-0.015 (0.003)	2.77E-08	0.0608	40,834
	10	101611294	G	A	rs8187710	*ABCC2*	ミスセンス	p.Cys1515Tyr	-0.015 (0.003)	2.15E-08	0.0611	40,834
	10	101912064	T	C	rs2862954	*ERLIN1*	ミスセンス	p.Ile291Val	-0.012 (0.001)	2.43E-21	0.4755	40,834

灰色の陰影付けは ALT 及び AST 双方とのエクソーム全体の有意な関連を有する変異体を示す。

略記：AAF, 互性対立遺伝子頻度；Alt, 互性対立遺伝子；ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ；
AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；Ref, 参照対立遺伝子；SE, 標準誤差；

図２

【図２－２】

形質	Chr	BP	Ref	Alt	rsID	遺伝子	注釈	AA 置換		N		
												平均 ALT または AST レベル (U/L)
									Ref/Ref	Ref/Alt	Alt/Alt	Ref/Ref	Ref/Alt	Alt/Alt
ALT	1	2.2E+08	A	G	rs2642438	*MARC1*	ミスセンス	p.Thr165Ala	3,515	17,262	20,637	23.88	24.52	24.92
	4	8.8E+07	T	TA	rs72613567	*HSD17B13*	スプライスドナー		22,441	16,130	2,843	25.02	24.26	24.1
	8	1.4E+08	C	T	rs371119003	*PLEC*	ミスセンス	p.Ala2302Thr	41,373	40	0	24.67	18.1	NA
	8	1.5E+08	G	A		*PLEC*	ミスセンス	p.Arg522Cys	41,387	27	0	24.67	13.8	NA
	8	1.5E+08	G	A	rs35968570	*KIFC2*	ミスセンス	p.Glu174Lys	40,271	1,133	10	24.67	12.07	NA
	8	1.5E+08	G	A	rs143408057	*GPT*	ミスセンス	p.Arg83His	41,393	21	0	24.67	12.07	NA
	8	1.5E+08	C	T	rs201815297	*GPT*	ミスセンス	p.Ala87Val	41,270	144	0	24.7	14.68	NA
	8	1.5E+08	G	A	rs112574791	*GPT*	ミスセンス	p.Arg107Lys	40,293	1,111	10	24.71	23.09	18.35
	8	1.5E+08	T	G	rs145155876	*GPT*	停止コドンの生成	p.Tyr326*	41,364	30	0	24.67	14.07	NA
	8	1.5E+08	G	C	rs141505249	*GPT*	ミスセンス	p.Glu430Gln	41,223	150	2	24.7	14.48	13.75
	8	1.5E+08	G	A	rs143462595	*GPT*	ミスセンス	p.Arg442His	41,232	174	0	24.68	20.87	NA
	8	1.5E+08	G	C	rs147998249	*GPT*	ミスセンス	p.Val452Leu	41,254	159	0	24.7	14.74	NA
	8	1.5E+08	G	GC		*GPT*	フレームシフト	p.Glu475fs	41,385	29	0	24.67	14.24	NA
	8	1.5E+08	A	G	rs567402720	*LRRC24*	ミスセンス	p.Leu290Ser	41,358	35	0	24.67	17.71	NA
	9	1.2E+08	C	T	rs3748177	*AKNA*	同義変異	p.Glu755Glu	9,414	20,645	11,355	25.12	24.72	24.18
	9	1.2E+08	G	A	rs3748176	*AKNA*	ミスセンス	p.Pro624Leu	9,427	20,634	11,351	25.12	24.73	24.17
	10	1E+08	T	A	rs17222723	*ABCC2*	ミスセンス	p.Val1188Glu	36,543	4,704	167	24.77	23.97	22.12
	10	1E+08	G	T	rs1137968	*ABCC2*	同義変異	p.Val1430Val	36,543	4,704	167	24.77	23.97	22.04
	10	1E+08	C	T	rs8187707	*ABCC2*	同義変異	p.His1496His	36,542	4,706	166	24.77	23.97	22.03
	10	1E+08	G	A	rs8187710	*ABCC2*	ミスセンス	p.Cys1515Tyr	36,519	4,726	169	24.77	23.97	21.99
	10	1E+08	T	C	rs2862954	*ERLIN1*	ミスセンス	p.Ile291Val	11,318	20,819	9,277	25.32	24.71	23.77

灰色の陰影付けは ALT 及び AST 双方とのエクソーム全体の有意な関連を有する変異体を示す。

略記：AAF, 互性対立遺伝子頻度；Alt, 互性対立遺伝子；ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ；
AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；Ref, 参照対立遺伝子；SE, 標準誤差；

図２（続き）

【図２－３】

形質	Chr	BP	Ref	Alt	rsID	遺伝子	注釈	AA 置換	ベータ (SE)	P	AAF	N
	10	101977883	C	T	rs2230804	*CHUK*	ミスセンス	p.Val268Ile	-0.009 (0.001)	1.93E-13	0.5072	40,834
	10	113917085	T	A	rs2254537	*GPAM*	同義変異	p.Pro681Pro	-0.008 (0.001)	4.61E-10	0.7073	40,834
	10	113940329	T	C	rs2792751	*GPAM*	ミスセンス	p.Ile43Val	-0.008 (0.001)	2.54E-10	0.7097	40,832
	14	94844947	C	T	rs28929474	*SERPINA1*	ミスセンス	p.Glu366Lys	0.042 (0.005)	9.28E-21	0.0171	40,834
	19	19379549	C	T	rs58542926	*TM6SF2*	ミスセンス	p.Glu167Lys	0.014 (0.002)	4.76E-09	0.0759	40,833
	22	44324727	C	G	rs738409	*PNPLA3*	ミスセンス	p.Ile148Met	0.023 (0.002)	1.34E-50	0.2351	40,834
	22	44324730	C	T	rs738408	*PNPLA3*	同義変異	p.Pro149Pro	0.023 (0.002)	1.11E-50	0.2349	40,834
	22	44342116	A	G	rs2294918	*PNPLA3*	ミスセンス	p.Lys434Glu	0.007 (0.001)	8.26E-08	0.5986	40,832
	22	44368122	A	G	rs3761472	*SAMM50*	ミスセンス	p.Asp110Gly	0.019 (0.002)	8.85E-30	0.1682	40,833
	22	44395451	T	C	rs1007863	*PARVB*	ミスセンス	p.Trp37Arg	0.011 (0.001)	7.98E-16	0.3963	40,834
AST	4	88231392	T	TA	rs72613567	*HSD17B13*	スプライスドナー		-0.005 (0.001)	6.24E-10	0.2638	40,193
	10	18242311	A	G	rs10764176	*SLC39A12*	ミスセンス	p.Ser36Gly	-0.006 (0.001)	1.09E-10	0.2881	40,193
	10	101157378	CGTT	C		*GOT1*	インフレームインデル	p.Asn389del	-0.221 (0.024)	1.96E-20	0.0002	40,193
	10	101165533	G	C	rs374966349	*GOT1*	ミスセンス	p.Gln208Glu	0.271 (0.027)	2.43E-24	0.0002	40,193
	10	101912064	T	C	rs2862954	*ERLIN1*	ミスセンス	p.Ile291Val	-0.005 (0.001)	4.82E-09	0.4754	40,193
	11	22271870	A	T	rs7481951	*ANO5*	ミスセンス	p.Leu322Phe	0.004 (0.001)	9.61E-08	0.5833	40,162
	14	94844947	C	T	rs28929474	*SERPINA1*	ミスセンス	p.Glu366Lys	0.027 (0.003)	2.44E-20	0.0172	40,193
	19	19379549	C	T	rs58542926	*TM6SF2*	ミスセンス	p.Glu167Lys	0.008 (0.002)	6.54E-08	0.0760	40,192
	22	44324727	C	G	rs738409	*PNPLA3*	ミスセンス	p.Ile148Met	0.014 (0.001)	8.31E-46	0.2343	40,193
	22	44324730	C	T	rs738408	*PNPLA3*	同義変異	p.Pro149Pro	0.014 (0.001)	8.93E-46	0.2341	40,193
	22	44368122	A	G	rs3761472	*SAMM50*	ミスセンス	p.Asp110Gly	0.011 (0.001)	1.22E-22	0.1680	40,192
	22	44395451	T	C	rs1007863	*PARVB*	ミスセンス	p.Trp37Arg	0.006 (0.001)	1.31E-13	0.3961	40,193

灰色の陰影付けは ALT 及び AST 双方とのエクソーム全体の有意な関連を有する変異体を示す。

略記：AAF, 互性対立遺伝子頻度；Alt, 互性対立遺伝子；ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ；
AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；Ref, 参照対立遺伝子；SE, 標準誤差；

図２（続き）

【図２－４】

形質	Chr	BP	Ref	Alt	rsID	遺伝子	注釈	AA 置換	N			平均 ALT または AST レベル (U/L)		
									Ref/Ref	Ref/Alt	Alt/Alt	Ref/Ref	Ref/Alt	Alt/Alt
	10	101977883	C	T	rs2230804	*CHUK*	ミスセンス	p.Val268Ile	10,048	20,733	10,633	25.18	24.75	24.01
	10	113917085	T	A	rs2254537	*GPAM*	同義変異	p.Pro681Pro	3,627	16,984	20,803	25	24.97	24.36
	10	113940329	T	C	rs2792751	*GPAM*	ミスセンス	p.Ile43Val	3,567	16,910	20,935	25	24.98	24.35
	14	94844947	C	T	rs28929474	*SERPINA1*	ミスセンス	p.Glu366Lys	40,006	1,399	9	24.58	26.91	43.89
	19	19379549	C	T	rs58542926	*TM6SF2*	ミスセンス	p.Glu167Lys	35,388	5,780	245	24.52	25.46	26.84
	22	44324727	C	G	rs738409	*PNPLA3*	ミスセンス	p.Ile148Met	24,257	14,837	2,320	24.06	24.99	28.91
	22	44324730	C	T	rs738408	*PNPLA3*	同義変異	p.Pro149Pro	24,273	14,824	2,317	24.06	24.98	28.92
	22	44347116	A	G	rs2294918	*PNPLA3*	ミスセンス	p.Lys434Glu	6,691	19,833	14,888	24.15	24.47	25.15
	22	44368122	A	G	rs3761472	*SAMM50*	ミスセンス	p.Asp110Gly	28,626	11,618	1,169	24.23	25.36	28.45
	22	44395451	T	C	rs1007863	*PARVB*	ミスセンス	p.Trp37Arg	15,036	19,920	6,458	24.15	24.6	26.09
AST	4	88231392	T	TA	rs72613567	*HSD17B13*	スプライスドナー		22,068	15,870	2,815	24.47	24.1	23.96
	10	18242311	A	G	rs10764176	*SLC39A12*	ミスセンス	p.Ser36Gly	20,645	16,738	3,370	24.47	24.15	23.85
	10	101157378	CGTT	C		*GOT1*	インフレームインデル	p.Asn389del	40,733	20	0	24.29	14.7	NA
	10	101165533	G	C	rs374966349	*GOT1*	ミスセンス	p.Gln208Glu	40,736	17	0	24.28	44.5	NA
	10	101912064	T	C	rs2862954	*ERLIN1*	ミスセンス	p.Ile291Val	11,138	20,486	9,129	24.59	24.26	23.99
	11	22271870	A	T	rs7481951	*ANO5*	ミスセンス	p.Leu322Phe	7,123	19,686	13,913	24.03	24.22	24.53
	14	94844947	C	T	rs28929474	*SERPINA1*	ミスセンス	p.Glu366Lys	39,361	1,384	8	24.24	25.76	34.5
	19	19379549	C	T	rs58542926	*TM6SF2*	ミスセンス	p.Glu167Lys	34,811	5,698	243	24.21	24.74	25.43
	22	44324727	C	G	rs738409	*PNPLA3*	ミスセンス	p.Ile148Met	23,889	14,622	2,242	23.96	24.48	26.62
	22	44324730	C	T	rs738408	*PNPLA3*	同義変異	p.Pro149Pro	23,905	14,609	2,239	23.96	24.47	26.63
	22	44368122	A	G	rs3761472	*SAMM50*	ミスセンス	p.Asp110Gly	28,170	11,450	1,132	24.07	24.64	26.24
	22	44395451	T	C	rs1007863	*PARVB*	ミスセンス	p.Trp37Arg	14,761	19,678	6,314	24.02	24.23	25.1

灰色の陰影付けは ALT および AST 双方とのエクソーム全体の有意な関連を有する変異体を示す。

略記: AAF, 互性対立遺伝子頻度; Alt, 互性対立遺伝子; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ;
AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; Ref, 参照対立遺伝子; SE, 標準誤差;

図２（続き）

【図３－１】

形質	Chr	BP	Ref	Alt	RSID	遺伝子	注釈	AA 置換	GHS 発見コホート		
									ベータ (SE)	P 発見	N
ALT	1	220970028	A	G	rs2642438	*MARC1*	ミスセンス	p.Thr165Ala	0.008 (0.001)	4.67E-08	40834
	4	88231392	T	TA	rs72613567	*HSD17B13*	スプライスドナー		-0.009 (0.001)	4.16E-12	40834
	8	144997604	C	T	rs371119003	*PLEC*	ミスセンス	p.Ala2302Thr	-0.160 (0.026)	1.30E-09	40833
	8	145008502	G	A		*PLEC*	ミスセンス	p.Arg522Cys	-0.268 (0.032)	3.26E-17	40834
	8	145692918	G	A	rs35968570	*KIFC2*	ミスセンス	p.Glu174Lys	-0.033 (0.005)	1.40E-11	40834
	8	145730072	G	A	rs143408057	*GPT*	ミスセンス	p.Arg83His	-0.314 (0.036)	3.28E-18	40834
	8	145730161	C	T	rs201815297	*GPT*	ミスセンス	p.Ala87Val	-0.224 (0.014)	6.28E-59	40834
	8	145730221	G	A	rs112574791	*GPT*	ミスセンス	p.Arg107Lys	-0.033 (0.005)	4.25E-11	40834
	8	145731636	T	G	rs145155876	*GPT*	停止コドンの生成	p.Tyr326*	-0.235 (0.031)	1.76E-14	40814
	8	145732114	G	C	rs141505249	*GPT*	ミスセンス	p.Glu430Gln	-0.224 (0.013)	8.84E-64	40795
	8	145732151	G	A	rs143462595	*GPT*	ミスセンス	p.Arg442His	-0.077 (0.013)	1.18E-09	40826
	8	145732180	G	C	rs147998249	*GPT*	ミスセンス	p.Val452Leu	-0.225 (0.013)	8.19E-65	40833
	8	145732305	G	GC		*GPT*	フレームシフト	p.Glu475fs	-0.271 (0.031)	1.00E-18	40834
	8	145748532	A	G	rs567402720	*LRRC24*	ミスセンス	p.Leu290Ser	-0.185 (0.028)	3.42E-11	40813
	9	117122202	C	T	rs3748177	*AKNA*	同義変異	p.Glu755Glu	-0.007 (0.001)	9.51E-09	40834
	9	117124731	G	A	rs3748176	*AKNA*	ミスセンス	p.Pro624Leu	-0.007 (0.001)	4.31E-09	40832
	10	101595996	T	A	rs17222723	*ABCC2*	ミスセンス	p.Val1188Glu	-0.015 (0.003)	2.97E-08	40834

灰色の陰影付けは P < 1.43x10-3 の Bonferroni の有意性閾値を満たす P 値を示す
* 再現メタ解析は３つの再現コホート：GHS 減量手術コホート、Dallas 心臓試験及び
Penn 医学バイオバンクを含む
* 共同メタ解析は発見コホートと ３ つの再現コホート：GHS 発見コホート、GHS 減量手術コホート、
Dallas 心臓試験及び Penn 医学バイオバンクとを含む
略記: AAF, 互性対立遺伝子頻度; Alt, 互性対立遺伝子; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ;
AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; Ref, 参照対立遺伝子; SE, 標準誤差;

図３

【図３－２】

形質	Chr	BP	Ref	Alt	RSID	遺伝子	注釈	AA 置換	GHS 発見コホート		
									ベータ (SE)	P 発見	N
	10	101606861	G	T	rs113796	*ABCC2*	同義変異	p.Val1430Val	-0.015 (0.003)	2.71E-08	40834
	10	101610533	C	T	rs818770	*ABCC2*	同義変異	p.His1496His	-0.015 (0.003)	2.77E-08	40834
	10	101611294	G	A	rs818771	*ABCC2*	ミスセンス	p.Cys1515Tyr	-0.015 (0.003)	2.15E-08	40834
	10	101912064	T	C	rs286295	*ERLIN1*	ミスセンス	p.Ile291Val	-0.012 (0.001)	2.43E-21	40834
	10	101977883	C	T	rs223080	*CHUK*	ミスセンス	p.Val268Ile	-0.009 (0.001)	1.93E-13	40834
	10	113917085	T	A	rs225453	*GPAM*	同義変異	p.Pro681Pro	-0.008 (0.001)	4.61E-10	40834
	10	113940329	T	C	rs279275	*GPAM*	ミスセンス	p.Ile43Val	-0.008 (0.001)	2.54E-10	40832
	14	94844947	C	T	rs289294	*SERPINA1*	ミスセンス	p.Glu366Lys	0.042 (0.005)	9.28E-21	40834
	19	19379549	C	T	rs585429	*TM6SF2*	ミスセンス	p.Glu167Lys	0.014 (0.002)	4.76E-09	40833
	22	44324727	C	G	rs738409	*PNPLA3*	ミスセンス	p.Ile148Met	0.023 (0.002)	1.34E-50	40834
	22	44324730	C	T	rs738408	*PNPLA3*	同義変異	p.Pro149Pro	0.023 (0.002)	1.11E-50	40834
	22	44342116	A	G	rs229491	*PNPLA3*	ミスセンス	p.Lys434Glu	0.007 (0.001)	8.26E-08	40832
	22	44368122	A	G	rs376147	*SAMM50*	ミスセンス	p.Asp110Gly	0.019 (0.002)	8.85E-30	40833
	22	44395451	T	C	rs100786	*PARVB*	ミスセンス	p.Trp37Arg	0.011 (0.001)	7.98E-16	40834

灰色の陰影付けは P < 1.43x10-3 の Bonferroni の有意性閾値を満たす P 値を示す
* 再現メタ解析は３つの再現コホート：GHS 減量手術コホート、Dallas 心臓試験及び
Penn 医学バイオバンクを含む
* 共同メタ解析は発見コホートと ３ つの再現コホート：GHS 発見コホート、GHS 減量手術コホート、
Dallas 心臓試験及び Penn 医学バイオバンクとを含む
略記: AAF, 互性対立遺伝子頻度; Alt, 互性対立遺伝子; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ;
AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; Ref, 参照対立遺伝子; SE, 標準誤差;

図３（続き）

【図３－３】

形質	Chr	BP	Ref	Alt	RSID	遺伝子	注釈	AA 置換	GHS 発見コホート		
									ベータ (SE)	P 発見	N
AST	4	88231392	T	TA	rs72613567	*HSD17B13*	スプライスドナー		-0.005 (0.001)	6.24E-10	40193
	10	18242311	A	G	rs10764176	*SLC39A12*	ミスセンス	p.Ser36Gly	-0.006 (0.001)	1.09E-10	40193
	10	101157378	CGTT	C		*GOT1*	inframe inde	p.Asn389del	-0.221 (0.024)	1.96E-20	40193
	10	101165533	G	C	rs374966349	*GOT1*	ミスセンス	p.Gln208Glu	0.271 (0.027)	2.43E-24	40193
	10	101912064	T	C	rs2862954	*ERLIN1*	ミスセンス	p.Ile291Val	-0.005 (0.001)	4.82E-09	40193
	11	22271870	A	T	rs7481951	*ANO5*	ミスセンス	p.Leu322Phe	0.004 (0.001)	9.61E-08	40162
	14	94844947	C	T	rs28929474	*SERPINA1*	ミスセンス	p.Glu366Lys	0.027 (0.003)	2.44E-20	40193
	19	19379549	C	T	rs58542926	*TM6SF2*	ミスセンス	p.Glu167Lys	0.008 (0.002)	6.54E-08	40192
	22	44324727	C	G	rs738409	*PNPLA3*	ミスセンス	p.Ile148Met	0.014 (0.001)	8.31E-46	40193
	22	44324730	C	T	rs738408	*PNPLA3*	同義変異	p.Pro149Pro	0.014 (0.001)	8.93E-46	40193
	22	44368122	A	G	rs3761472	*SAMM50*	ミスセンス	p.Asp110Gly	0.011 (0.001)	1.22E-22	40192
	22	44395451	T	C	rs1007863	*PARVB*	ミスセンス	p.Trp37Arg	0.006 (0.001)	1.31E-13	40193

灰色の陰影付けは P < 1.43x10-3 の Bonferroni の有意性閾値を満たす P 値を示す
* 再現メタ解析は３つの再現コホート：GHS 減量手術コホート、Dallas 心臓試験及び
Penn 医学バイオバンクを含む
* 共同メタ解析は発見コホートと ３ つの再現コホート：GHS 発見コホート、GHS 減量手術コホート、
Dallas 心臓試験及び Penn 医学バイオバンクとを含む
略記: AAF, 互性対立遺伝子頻度; Alt, 互性対立遺伝子; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ;
AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; Ref, 参照対立遺伝子; SE, 標準誤差;

図３（続き）

【図３－４】

形質	Chr	再現のコホート								
		GHS 減量手術コホート			Dallas 心臓試験			Penn 医学バイオバンク		
		ベータ (SE)	P	N	ベータ (SE)	P	N	ベータ (SE)	P	N
ALT	1	0.005 (0.005)	3.10E-01	2475	0.009 (0.008)	2.58E-01	1356	0.006 (0.004)	1.81E-01	6158
	4	-0.010 (0.005)	5.57E-02	2475	-0.014 (0.008)	9.68E-02	1356	-0.012 (0.004)	4.85E-03	6158
	8	-0.492 (0.165)	2.84E-03	2475	NA (NA)	NA	NA	-0.054 (0.071)	4.46E-01	6158
	8	-0.161 (0.165)	3.29E-01	2475	NA (NA)	NA	NA	-0.259 (0.143)	6.90E-02	6158
	8	-0.009 (0.02)	6.48E-01	2475	0.027 (0.035)	4.48E-01	1355	-0.051 (0.019)	7.52E-03	6158
	8	-0.189 (0.165)	2.50E-01	2475	NA (NA)	NA	NA	-0.305 (0.101)	2.54E-03	6158
	8	-0.341 (0.074)	3.64E-06	2475	NA (NA)	NA	NA	-0.144 (0.054)	7.67E-03	6158
	8	-0.009 (0.02)	6.45E-01	2475	0.024 (0.035)	5.01E-01	1356	-0.059 (0.018)	1.13E-03	6158
	8	-0.314 (0.165)	5.71E-02	2475	-0.334 (0.137)	1.49E-02	1355	-0.151 (0.143)	2.90E-01	6157
	8	-0.273 (0.048)	9.83E-09	2474	-0.244 (0.073)	8.91E-04	1356	-0.188 (0.041)	5.52E-06	6157
	8	-0.115 (0.058)	4.82E-02	2475	-0.092 (0.097)	3.43E-01	1355	-0.042 (0.043)	3.36E-01	6157
	8	-0.273 (0.050)	4.26E-08	2475	-0.198 (0.068)	3.90E-03	1356	-0.188 (0.041)	5.52E-06	6158
	8	-0.161 (0.165)	3.29E-01	2475	NA (NA)	NA	NA	-0.506 (0.202)	1.22E-02	NA
	8	-0.161 (0.165)	3.29E-01	2475	NA (NA)	NA	NA	-0.303 (0.143)	3.37E-02	NA
	9	-0.004 (0.005)	4.09E-01	2475	0.003 (0.008)	6.46E-01	1356	-0.007 (0.004)	6.38E-02	6158

灰色の陰影付けは P < 1.43x10-3 の Bonferroni の有意性閾値を満たす P 値を示す
* 再現メタ解析は３つの再現コホート：GHS 減量手術コホート、Dallas 心臓試験及び Penn 医学バイオバンクを含む
* 共同メタ解析は発見コホートと ３ つの再現コホート：GHS 発見コホート、GHS 減量手術コホート、Dallas 心臓試験及び Penn 医学バイオバンクとを含む
略記：AAF, 互性対立遺伝子頻度；Alt, 互性対立遺伝子；ALT,アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST,アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；Ref, 参照対立遺伝子；SE, 標準誤差；

図３（続き）

【図３－５】

形質	Chr	再現のコホート								
		GHS 減量手術コホート			Dallas 心臓試験			Penn 医学バイオバンク		
		ベータ (SE)	P	N	ベータ (SE)	P	N	ベータ (SE)	P	N
	9	-0.004 (0.005)	3.90E-01	2475	0.002 (0.008)	7.69E-01	1355	-0.007 (0.004)	5.29E-02	6158
	10	-0.002 (0.010)	8.01E-01	2475	-0.003 (0.017)	8.37E-01	1356	-0.015 (0.007)	4.49E-02	6158
	10	-0.003 (0.010)	7.74E-01	2475	-0.005 (0.017)	7.49E-01	1356	-0.014 (0.007)	4.86E-02	6158
	10	-0.003 (0.010)	7.93E-01	2475	-0.005 (0.017)	7.49E-01	1356	-0.014 (0.007)	5.02E-02	6158
	10	-0.001 (0.010)	9.11E-01	2475	-0.008 (0.016)	6.41E-01	1356	-0.013 (0.007)	7.46E-02	6158
	10	-0.01 (0.005)	2.91E-02	2475	-0.006 (0.007)	4.02E-01	1356	-0.009 (0.004)	2.06E-02	6158
	10	-0.006 (0.005)	2.05E-01	2475	-0.001 (0.007)	9.07E-01	1356	-0.011 (0.004)	5.26E-03	6158
	10	-0.003 (0.005)	5.80E-01	2475	-0.014 (0.008)	8.25E-02	1356	-0.007 (0.004)	7.45E-02	6158
	10	-0.003 (0.005)	5.61E-01	2475	-0.014 (0.008)	9.08E-02	1356	-0.008 (0.004)	6.34E-02	6158
	14	0.035 (0.020)	7.97E-02	2475	0.044 (0.032)	1.63E-01	1356	0.056 (0.013)	1.38E-05	6158
	19	0.040 (0.010)	2.40E-05	2475	0.025 (0.014)	7.24E-02	1356	0.013 (0.008)	1.07E-01	6158
	22	0.019 (0.006)	5.54E-04	2475	0.005 (0.009)	5.75E-01	1356	0.018 (0.005)	5.51E-05	6158
	22	0.019 (0.006)	5.51E-04	2475	0.005 (0.009)	5.75E-01	1356	0.018 (0.005)	5.78E-05	6158
	22	0.001 (0.005)	7.77E-01	2475	0.004 (0.008)	6.26E-01	1356	0.005 (0.004)	2.00E-01	6158
	22	0.009 (0.006)	1.66E-01	2475	-0.002 (0.01)	8.80E-01	1356	0.021 (0.005)	5.29E-05	6158
	22	0.003 (0.005)	5.22E-01	2475	0.007 (0.008)	3.31E-01	1356	0.008 (0.004)	3.82E-02	6158

灰色の陰影付けは P < 1.43x10-3 の Bonferroni の有意性閾値を満たす P 値を示す
* 再現メタ解析は３つの再現コホート：GHS 減量手術コホート、Dallas 心臓試験及び Penn 医学バイオバンクを含む
* 共同メタ解析は発見コホートと ３ つの再現コホート：GHS 発見コホート、GHS 減量手術コホート、Dallas 心臓試験及び Penn 医学バイオバンクとを含む
略記：AAF, 互性対立遺伝子頻度；Alt, 互性対立遺伝子；ALT,アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST,アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；Ref, 参照対立遺伝子；SE, 標準誤差；

図３（続き）

【図３－６】

形質	Chr	再現メタ解析* (N=3)		共同メタ解析** (N=4)	
		ベータ (SE)	P 再現	ベータ (SE)	P 共同
ALT	1	0.006 (0.003)	4.77E-02	0.007 (0.001)	6.91E-09
	4	-0.012 (0.003)	1.67E-04	-0.010 (0.001)	3.85E-15
	8	-0.124 (0.066)	5.92E-02	-0.155 (0.024)	2.41E-10
	8	-0.259 (0.143)	6.90E-02	-0.264 (0.03)	4.65E-18
	8	-0.024 (0.013)	6.89E-02	-0.032 (0.005)	3.36E-12
	8	-0.305 (0.101)	2.54E-03	-0.308 (0.033)	2.21E-20
	8	-0.213 (0.044)	1.01E-06	-0.223 (0.013)	4.00E-64
	8	-0.029 (0.013)	2.09E-02	-0.032 (0.005)	2.89E-12
	8	-0.264 (0.085)	1.84E-03	-0.238 (0.029)	1.35E-16
	8	-0.227 (0.029)	2.39E-15	-0.224 (0.012)	1.94E-77
	8	-0.070 (0.033)	3.12E-02	-0.076 (0.012)	1.12E-10
	8	-0.218 (0.029)	3.94E-14	-0.224 (0.012)	2.92E-77
	8	-0.506 (0.202)	1.22E-02	-0.272 (0.030)	6.42E-20
	8	-0.303 (0.143)	3.37E-02	-0.189 (0.027)	2.99E-12
	9	-0.005 (0.003)	9.79E-02	-0.007 (0.001)	3.57E-09

灰色の陰影付けは P < 1.43x10-3 の Bonferroni の有意性閾値を満たす P 値を示す
* 再現メタ解析は３つの再現コホート：GHS 減量手術コホート、Dallas 心臓試験及び Penn 医学バイオバンクを含む
* 共同メタ解析は発見コホートと ３ つの再現コホート：GHS 発見コホート、GHS 減量手術コホート、Dallas 心臓試験及び Penn 医学バイオバンクとを含む
略記：AAF, 互性対立遺伝子頻度；Alt, 互性対立遺伝子；ALT,アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST,アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；Ref, 参照対立遺伝子；SE, 標準誤差；

図３（続き）

【図３－７】

形質	Chr	再現メタ解析* (N=3)		共同メタ解析** (N=4)	
		ベータ (SE)	P 再現	ベータ (SE)	P 共同
	9	-0.005 (0.003)	7.27E-02	-0.007 (0.001)	1.19E-09
	10	-0.01 (0.006)	8.55E-02	-0.014 (0.002)	9.49E-09
	10	-0.01 (0.006)	7.96E-02	-0.014 (0.002)	8.03E-09
	10	-0.01 (0.006)	8.38E-02	-0.014 (0.002)	8.70E-09
	10	-0.009 (0.006)	1.19E-01	-0.014 (0.002)	1.07E-08
	10	-0.009 (0.003)	1.14E-03	-0.011 (0.001)	1.76E-23
	10	-0.008 (0.003)	5.11E-03	-0.009 (0.001)	4.17E-15
	10	-0.007 (0.003)	2.44E-02	-0.008 (0.001)	3.82E-11
	10	-0.007 (0.003)	2.13E-02	-0.008 (0.001)	1.85E-11
	14	0.049 (0.010)	1.51E-06	0.044 (0.004)	9.55E-26
	19	0.024 (0.006)	1.58E-05	0.016 (0.002)	1.35E-12
	22	0.017 (0.003)	2.60E-07	0.022 (0.001)	7.75E-56
	22	0.017 (0.003)	2.71E-07	0.022 (0.001)	6.77E-56
	22	0.004 (0.003)	2.03E-01	0.006 (0.001)	6.49E-08
	22	0.014 (0.004)	2.57E-04	0.018 (0.002)	2.36E-32
	22	0.006 (0.003)	2.63E-02	0.01 (0.001)	1.83E-16

灰色の陰影付けは P < 1.43x10-3 の Bonferroni の有意性閾値を満たす P 値を示す
* 再現メタ解析は３つの再現コホート：GHS 減量手術コホート、Dallas 心臓試験及び Penn 医学バイオバンクを含む
* 共同メタ解析は発見コホートと ３ つの再現コホート：GHS 発見コホート、GHS 減量手術コホート、Dallas 心臓試験及び Penn 医学バイオバンクとを含む
略記：AAF, 互性対立遺伝子頻度；Alt, 互性対立遺伝子；ALT,アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST,アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；Ref, 参照対立遺伝子；SE, 標準誤差；

図３（続き）

【図３－８】

形質	Chr	再現のコホート								
		GHS 減量手術コホート			Dallas 心臓試験			Penn 医学バイオバンク		
		ベータ (SE)	P	N	ベータ (SE)	P	N	ベータ (SE)	P	N
AST	4	-0.010 (0.003)	3.12E-03	2469	-0.012 (0.006)	5.87E-02	1356	-0.006 (0.004)	1.02E-01	6166
	10	-0.010 (0.003)	2.91E-03	2469	-0.003 (0.006)	6.25E-01	1356	-0.010 (0.004)	6.75E-03	6166
	10	-0.205 (0.062)	8.57E-04	2469	NA (NA)	NA	NA	-0.244 (0.089)	5.90E-03	6165
	10	NA (NA)	NA	2469	NA (NA)	NA	NA	0.339 (0.079)	1.85E-05	6166
	10	-0.004 (0.003)	1.54E-01	2469	-0.007 (0.006)	2.18E-01	1356	-0.003 (0.003)	3.13E-01	6166
	11	-0.001 (0.003)	7.85E-01	2466	0.006 (0.006)	2.80E-01	1356	-0.003 (0.003)	3.54E-01	6165
	14	0.023 (0.013)	7.79E-02	2469	0.046 (0.024)	6.09E-02	1356	0.052 (0.011)	4.75E-06	6166
	19	0.023 (0.006)	1.99E-04	2469	0.010 (0.011)	3.42E-01	1356	0.004 (0.007)	5.94E-01	6166
	22	0.014 (0.004)	1.27E-04	2469	0.004 (0.007)	5.53E-01	1356	0.017 (0.004)	1.16E-05	6166
	22	0.014 (0.004)	1.32E-04	2469	0.004 (0.007)	5.53E-01	1356	0.017 (0.004)	1.17E-05	6166
	22	0.008 (0.004)	6.03E-02	2469	-0.001 (0.008)	9.33E-01	1356	0.018 (0.005)	6.47E-05	6166
	22	0.003 (0.003)	4.12E-01	2469	0.006 (0.006)	3.03E-01	1356	0.009 (0.003)	1.37E-02	6166

灰色の陰影付けは P < 1.43x10-3 の Bonferroni の有意性閾値を満たすP値を示す
* 再現メタ解析は３つの再現コホート：GHS 減量手術コホート、Dallas 心臓試験及び Penn 医学バイオバンクを含む
* 共同メタ解析は発見コホートと ３ つの再現コホート：GHS 発見コホート、GHS 減量手術コホート、Dallas 心臓試験及び Penn 医学バイオバンクとを含む
略記：AAF, 互性対立遺伝子頻度；Alt, 互性対立遺伝子；ALT,アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST,アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；Ref, 参照対立遺伝子；SE, 標準誤差；

図３（続き）

【図３－９】

形質	Chr	再現メタ解析* (N=3)		共同メタ解析** (N=4)	
		ベータ (SE)	P 再現	ベータ (SE)	P 共同
AST	4	-0.009 (0.002)	1.69E-04	-0.006 (0.001)	1.13E-12
	10	-0.009 (0.002)	8.86E-05	-0.006 (0.001)	9.66E-14
	10	-0.205 (0.062)	8.57E-04	-0.220 (0.022)	1.66E-24
	10	0.339 (0.079)	1.85E-05	0.271 (0.027)	2.43E-24
	10	-0.004 (0.002)	3.92E-02	-0.005 (0.001)	5.52E-10
	11	-0.001 (0.002)	7.03E-01	0.004 (0.001)	1.48E-06
	14	0.040 (0.008)	6.56E-07	0.029 (0.003)	2.78E-25
	19	0.014 (0.004)	1.20E-03	0.009 (0.002)	5.92E-10
	22	0.014 (0.002)	2.00E-08	0.014 (0.001)	1.12E-52
	22	0.014 (0.002)	2.10E-08	0.014 (0.001)	1.26E-52
	22	0.011 (0.003)	1.77E-04	0.011 (0.001)	1.01E-25
	22	0.005 (0.002)	1.34E-02	0.006 (0.001)	6.61E-15

灰色の陰影付けは P < 1.43x10-3 の Bonferroni の有意性閾値を満たすP値を示す
* 再現メタ解析は３つの再現コホート：GHS 減量手術コホート、Dallas 心臓試験及び Penn 医学バイオバンクを含む
* 共同メタ解析は発見コホートと ３ つの再現コホート：GHS 発見コホート、GHS 減量手術コホート、Dallas 心臓試験及び Penn 医学バイオバンクとを含む
略記：AAF, 互性対立遺伝子頻度；Alt, 互性対立遺伝子；ALT,アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST,アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；Ref, 参照対立遺伝子；SE, 標準誤差；

図３（続き）

【図４－１】

CHR:BP:Ref:Alt	遺伝子	rsID	アルコール性肝疾患		アルコール性肝硬変	
			OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
4:88231392:T:TA	*HSD17B13*	rs72613567	0.62 (0.48-0.81)	1.82E-04	0.56 (0.41-0.78)	3.35E-04
8:145730161:C:T	*GPT*	rs201815297	3.83 (1.05-13.94)	8.88E-02	6.33 (1.71-23.43)	2.88E-02
8:145732114:G:C	*GPT*	rs141505249	0.77 (0.06-10.73)	8.43E-01	1.13 (0.08-15.39)	9.30E-01
8:145732180:G:C	*GPT*	rs147998249	0.73 (0.05-11.76)	8.17E-01	1.07 (0.07-17.16)	9.60E-01
10:18242311:A:G	*SLC39A12*	rs10764176	0.85 (0.68-1.07)	1.64E-01	0.92 (0.70-1.22)	5.80E-01
10:101157378:CGTT:C	*GOT1*		4.60 (0.25-86.41)	3.93E-01	7.11 (0.38-133.19)	3.00E-01
10:101165533:G:C	*GOT1*	rs374966349	2.20 (0.13-37.68)	6.24E-01	3.47 (0.20 - 59.04)	4.70E-01
10:101912064:T:C	*ERLIN1*	rs2862954	0.92 (0.75-1.12)	4.05E-01	1.05 (0.82-1.34)	7.13E-01
14:94844947:C:T	*SERPINA1*	rs28929474	2.49 (1.49-4.17)	2.30E-03	3.35 (1.93-5.83)	3.01E-04
19:19379549:C:T	*TM6SF2*	rs58542926	1.47 (1.06-2.04)	2.76E-02	1.35 (0.89-2.04)	1.80E-01
22:44324727:C:G	*PNPLA3*	rs738409	1.76 (1.43-2.18)	4.98E-07	2.07 (1.60-2.67)	1.08E-07
22:44324730:C:T	*PNPLA3*	rs738408	1.77 (1.43-2.18)	4.70E-07	2.07 (1.61-2.67)	1.03E-07
22:44368122:A:G	*SAMM50*	rs3761472	1.90 (1.52-2.38)	1.36E-07	2.28 (1.75-2.98)	1.83E-08

灰色の陰影付けは P < 1.92x10-3 の Bonferroni の有意性閾値を満たすP値を示す

図４

【図４－２】

CHR:BP:Ref:Alt	遺伝子	rsID	非アルコール性肝疾患		非アルコール性肝硬変		肝細胞癌	
			OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
4:88231392:T:TA	*HSD17B13*	rs72613567	0.84 (0.78-0.91)	1.31E-05	0.74 (0.62-0.88)	4.48E-04	0.67 (0.45-1.00)	4.66E-02
8:145730161:C:T	*GPT*	rs201815297	0.23 (0.04-1.14)	1.86E-02	1.25 (0.24-6.38)	7.98E-01	3.66 (0.70-19.01)	2.01E-01
8:145732114:G:C	*GPT*	rs141505249	1.02 (0.49-2.11)	9.70E-01	0.36 (0.02-5.37)	3.82E-01	1.84 (0.15-23.25)	6.88E-01
8:145732180:G:C	*GPT*	rs147998249	1.03 (0.49-2.17)	9.30E-01	0.34 (0.02-5.59)	3.67E-01	1.74 (0.11-27.05)	7.21E-01
10:18242311:A:G	*SLC39A12*	rs10764176	0.92 (0.86 (0.99)	3.43E-02	1.03 (0.88-1.21)	7.15E-01	1.29 (0.93-1.79)	1.37E-01
10:101157378:CGTT:C	*GOT1*		2.37 (0.61-9.27)	2.50E-01	8.27 (1.44-47.49)	5.92E-02	9.81 (0.52-183.54)	2.43E-01
10:101165533:G:C	*GOT1*	rs374966349	1.63 (0.53-4.96)	4.20E-01	1.17 (0.07-20.09)	9.13E-01	5.37 (0.32-91.12)	3.55E-01
10:101912064:T:C	*ERLIN1*	rs2862954	0.98 (0.91-1.04)	4.61E-01	1.13 (0.98-1.31)	9.90E-02	0.94 (0.69-1.28)	6.94E-01
14:94844947:C:T	*SERPINA1*	rs28929474	1.50 (1.21-1.87)	5.29E-04	2.99 (2.11-4.24)	9.08E-08	1.86 (0.74-4.67)	2.40E-01
19:19379549:C:T	*TM6SF2*	rs58542926	1.36 (1.21-1.52)	2.42E-07	1.64 (1.31-2.05)	6.04E-05	1.93 (1.22-3.04)	1.08E-02
22:44324727:C:G	*PNPLA3*	rs738409	1.65 (1.54-1.78)	1.31E-41	2.05 (1.76-2.38)	1.70E-19	2.20 (1.60-3.02)	5.59E-06
22:44324730:C:T	*PNPLA3*	rs738408	1.65 (1.54-1.78)	1.42E-41	2.05 (1.77-2.38)	1.45E-19	2.20 (1.60-3.03)	5.41E-06
22:44368122:A:G	*SAMM50*	rs3761472	1.52 (1.41-1.65)	7.33E-24	1.86 (1.58-2.19)	1.81E-12	1.66 (1.16-2.39)	1.05E-02

灰色の陰影付けは P < 1.92x10-3 の Bonferroni の有意性閾値を満たすP値を示す

図４（続き）

【図５】

特徴	Dallas肝臓試験の症例 (N = 517)	Dallas肝臓試験の対照 (N = 4,279)	Dallas小児肝臓試験の症例 (N = 203)	Dallas小児肝臓試験の症例 (N = 244)
年齢 (歳) – 中央値 (IQR)	55 (48 - 60)	44 (36 - 53)	12 (10 - 15)	12 (11 - 14)
女性 性別 – 数 (%)	277 (54)	2,494 (58)	65 (32)	126 (52)
肥満度指数 – 中央値 (IQR)	30 (27 - 35)	30 (26 - 35)	30 (27 - 34)	31 (28 - 35)
自己申告の民族性				
アフリカ系アメリカ人	33 (6)	2,291 (54)	-	-
欧州系アメリカ人	158 (31)	1,266 (30)	-	-
ヒスパニック系アメリカ人	326 (63)	722 (17)	203 (100)	244 (100)
肝疾患の存在 – N (%)				
アルコール性肝疾患	223 (43)	-	-	-
アルコール性肝硬変	215 (42)	-	-	-
非アルコール性(非ウイルス性)肝疾患	212 (20)	-	-	-
非アルコール性肝硬変	100 (19)	-	-	-
肝細胞癌	44 (9)	-	-	-
肝疾患なし	-	4,279 (100)	-	244 (100)

【図６－１】

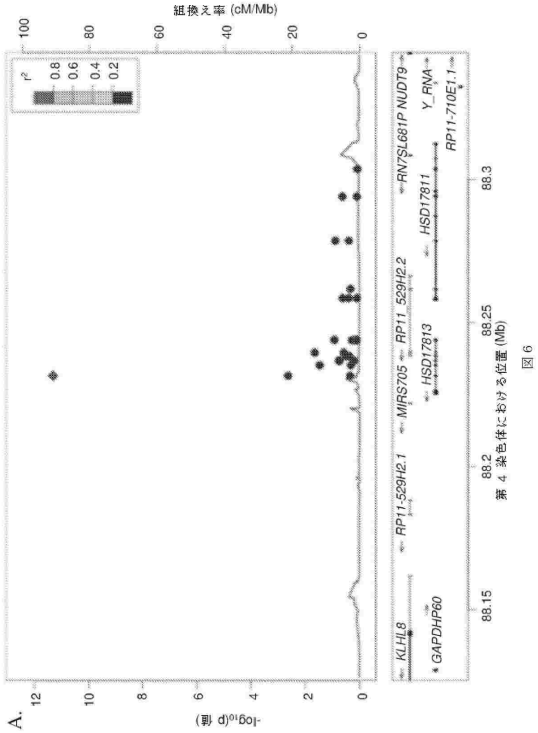


図６

【図６－２】

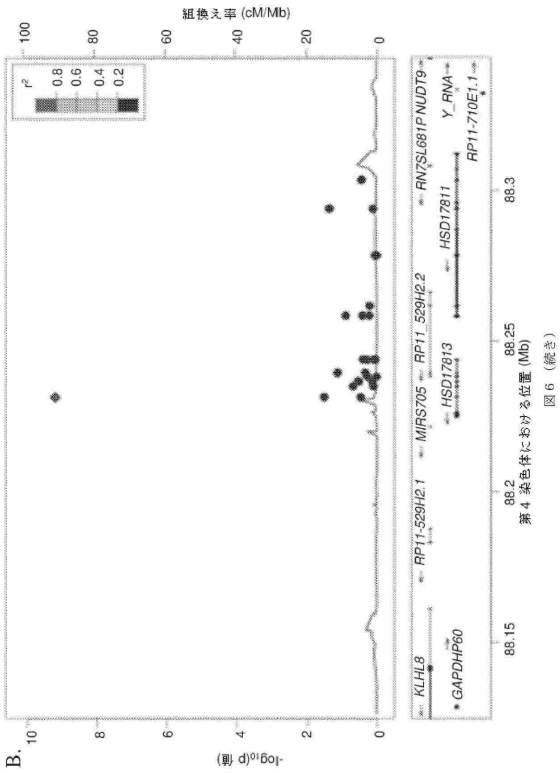
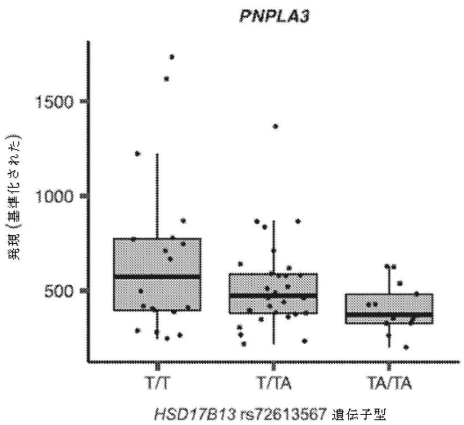
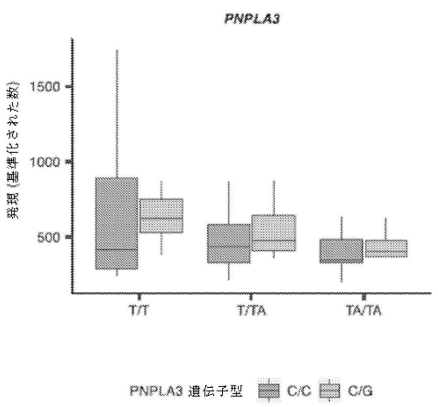


図６（続き）

【図７】



【図８】



【図９】

表現型／サブセット	N	HSD17B13 rs72613567：（相互作用効果）			HSD17B13 rs72613567（主要効果）			PNPLA3 rs738409（主要効果）		
log_{10} [ALT]										
サブセット	N	効果 (95% CI)	P	AAF	効果 (95% CI)	P	AAF	効果 (95% CI)	P
すべて	43,300	-0.007 (-0.011, -0.002)	**1.80E-03**	26.36%	-0.006 (-0.009, -0.003)	**1.88E-04**	23.54%	0.026 (0.022, 0.029)	**1.97E-50**
肥満	23,051	-0.01 (-0.015, -0.004)	**1.01E-03**	26.48%	-0.009 (-0.013, -0.005)	**6.53E-05**	23.57%	0.037 (0.032, 0.042)	**3.13E-55**
非肥満	20,258	-0.004 (-0.01, 0.002)	1.49E-01	26.22%	-0.002 (-0.007, 0.002)	3.53E-01	23.51%	0.013 (0.008, 0.018)	**1.56E-07**
log_{10} [AST]										
サブセット	N	効果 (95% CI)	P	AAF	効果 (95% CI)	P	AAF	効果 (95% CI)	P
すべて	47,662	-0.004 (-0.007, -0.001)	**4.53E-03**	26.40%	-0.004 (-0.006, -0.002)	**4.78E-04**	23.47%	0.016 (0.014, 0.018)	**9.69E-46**
肥満	22,719	-0.006 (-0.01, -0.003)	**1.04E-03**	26.51%	-0.006 (-0.009, -0.003)	**1.42E-04**	23.53%	0.023 (0.02, 0.027)	**7.65E-49**
非肥満	19,943	-0.001 (-0.005, 0.003)	4.97E-01	26.26%	-0.001 (-0.004, 0.002)	3.42E-01	23.41%	0.008 (0.005, 0.011)	**1.56E-06**
非アルコール性肝疾患										
サブセット	N 対照数	N 症例数	OR (95% CI)	P	AAF	OR (95% CI)	P	AAF	OR (95% CI)	P
すべて	29,928	1,857	0.919 (0.812, 1.039)	1.78E-01	26.43%	0.88 (0.787, 0.983)	**2.40E-02**	23.51%	1.764 (1.605, 1.938)	**1.76E-32**
肥満	14,243	1,445	0.906 (0.786, 1.044)	1.74E-01	26.36%	0.894 (0.788, 1.012)	**7.81E-02**	23.65%	1.714 (1.537, 1.91)	**2.06E-22**
非肥満	15,685	412	0.964 (0.75, 1.235)	7.77E-01	26.50%	0.845 (0.667, 1.069)	1.67E-01	23.38%	1.887 (1.586, 2.269)	**1.96E-11**
アルコール性肝疾患										
サブセット	N 対照数	N 症例数	OR (95% CI)	P	AAF	OR (95% CI)	P	AAF	OR (95% CI)	P
すべて	29,928	130	1.112 (0.749, 1.637)	5.94E-01	26.57%	0.578 (0.391, 0.834)	**4.56E-03**	22.99%	1.689 (1.298, 2.185)	**7.80E-05**
肥満	14,243	97	1.295 (0.741, 2.224)	3.56E-01	26.59%	0.501 (0.283, 0.839)	**1.22E-02**	22.83%	1.533 (1.052, 2.201)	**2.30E-02**
非肥満	15,685	93	0.956 (0.544, 1.65)	8.72E-01	26.55%	0.666 (0.382, 1.105)	1.33E-01	23.13%	1.853 (1.275, 2.664)	**1.00E-03**

【図１０－１】

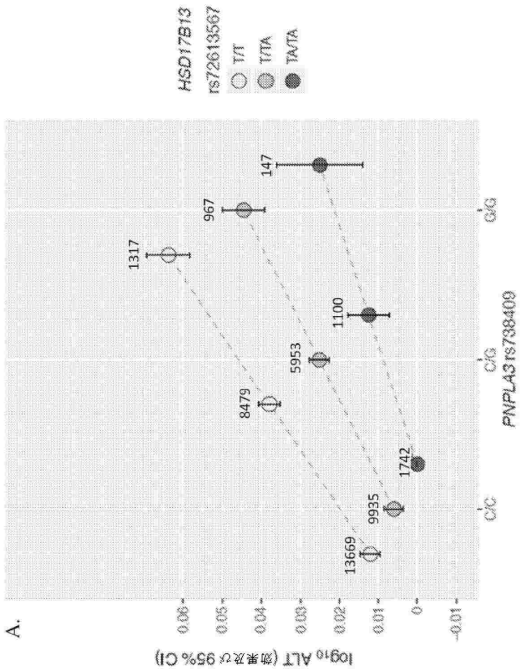


図１０

【図１０－２】

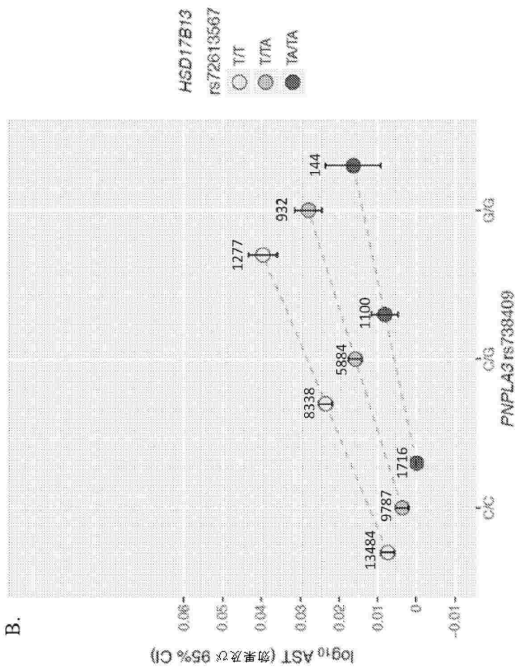


図１０（続き）

【図１１－１】

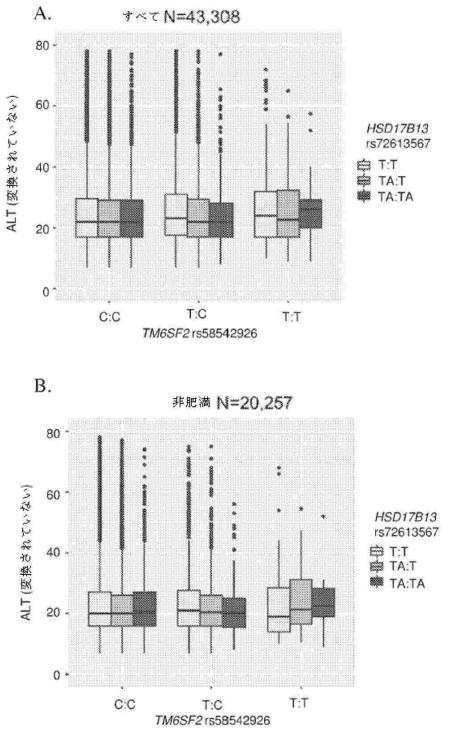


図１１

【図１１－２】

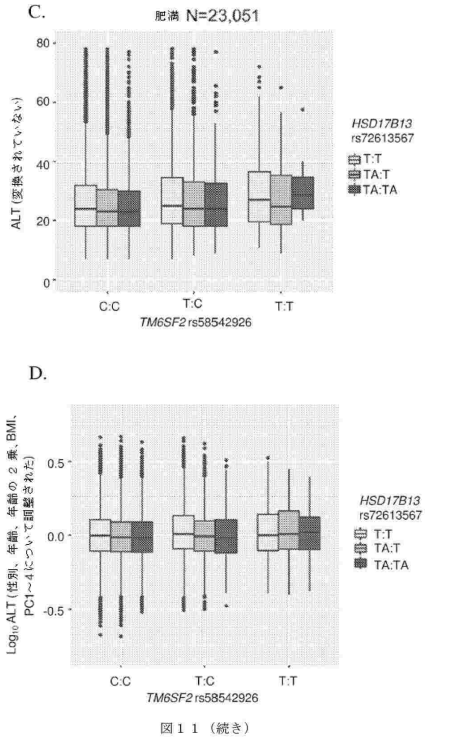


図１１（続き）

【図１１－３】

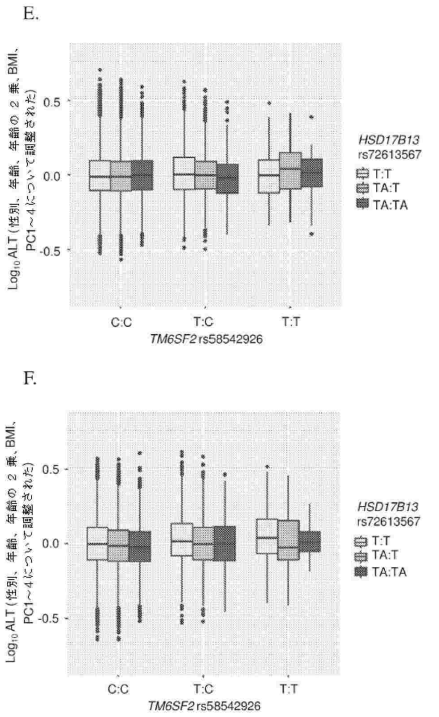


図１１（続き）

【図１２－１】

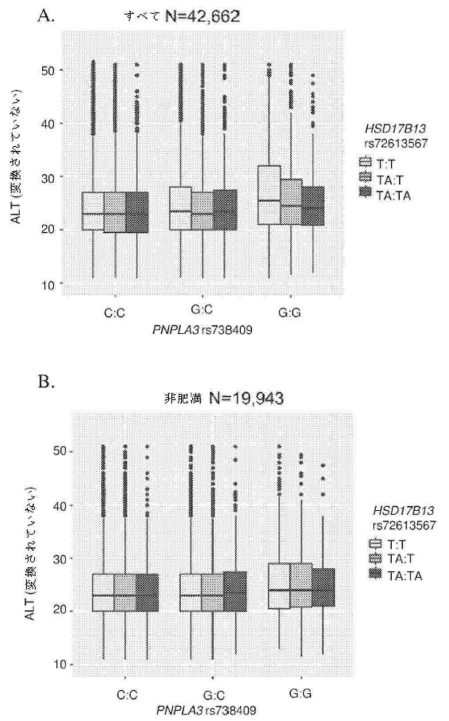


図１２

【図１２－２】

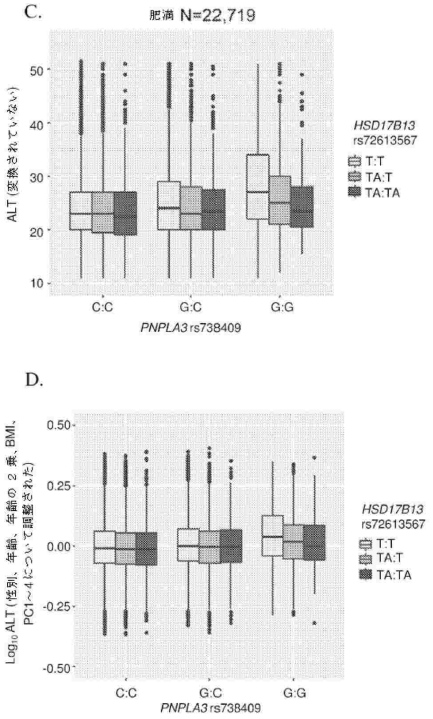


図１２（続き）

【図１２－３】

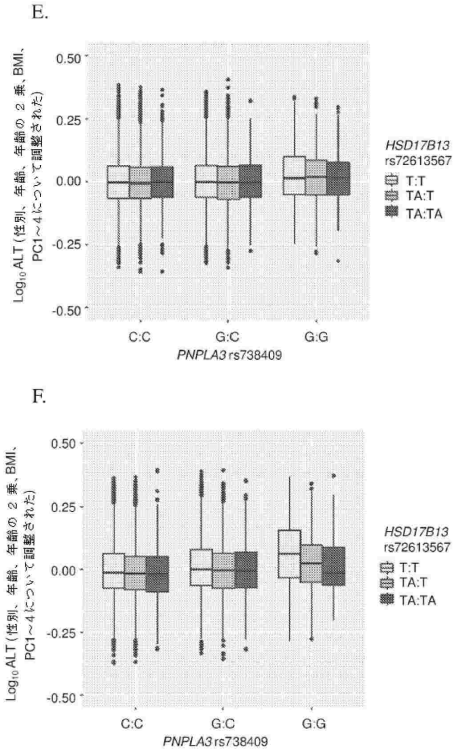


図１２（続き）

【図１３－１】

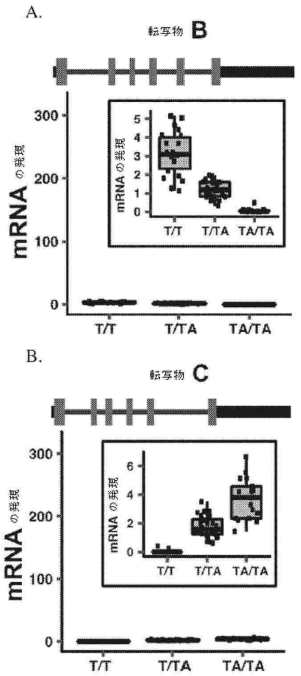


図１３

【図１３－２】

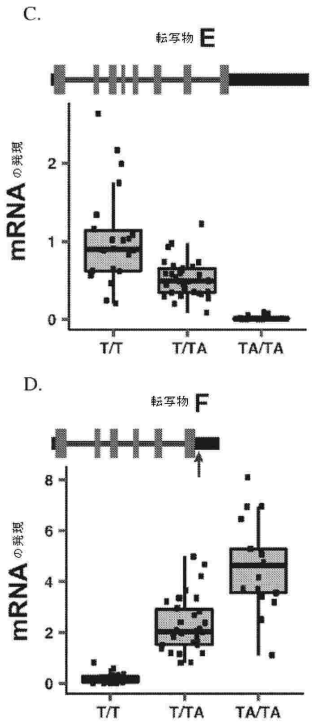


図１３（続き）

【図１３－３】

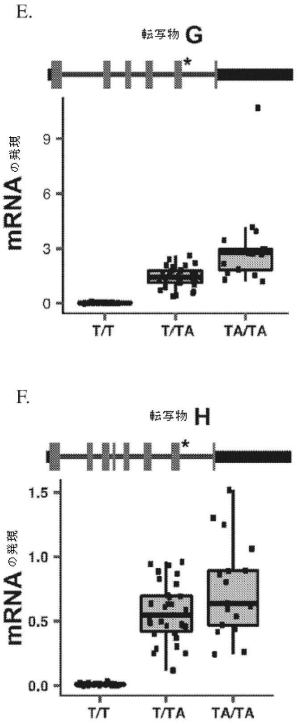


図１３（続き）

【図１４－１】

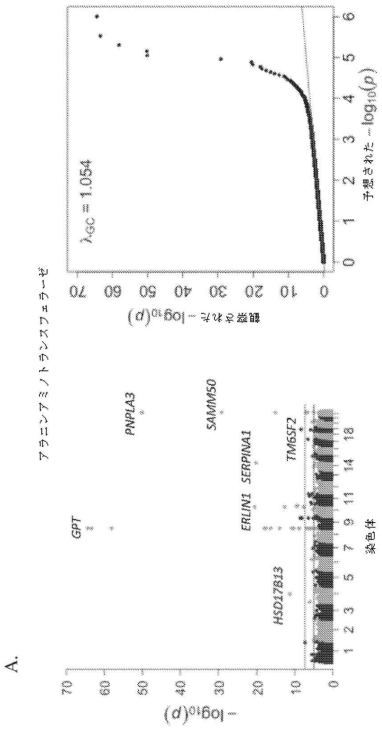


図１４

【図１４－２】

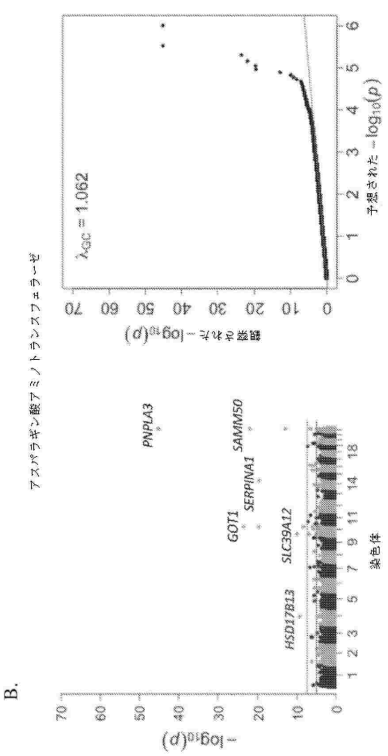


図１４（続き）

【図１５－１】

A.

説明	遺伝子型	症例	対照	遺伝子型 OR (95% CI)	* 対立遺伝子 OR (95% CI)	P 値
正常に (n=29928) 対比したアルコール性肝疾患 (n=190)	T/T	128	16084	1(–)		
	T/TA	54	11754	0.58 (0.42-0.80)	0.62 (0.48-0.81)	1.82e-04
	TA/TA	8	2090	0.47 (0.23-0.97)		
正常に (n=29928) 対比したアルコール性肝硬変 (n=124)	T/T	85	16084	1(–)		
	T/TA	36	11754	0.58 (0.39-0.86)	0.56 (0.41-0.78)	3.35e-04
	TA/TA	3	2090	0.27 (0.09-0.85)		
正常に (n=29928) 対比した非アルコール性肝疾患 (n=1857)	T/T	1090	16084	1(–)		
	T/TA	665	11754	0.83 (0.75-0.92)	0.84 (0.78-0.91)	1.31e-05
	TA/TA	102	2090	0.70 (0.57-0.87)		
正常に (n=29928) 対比した非アルコール性肝硬変 (n=374)	T/T	231	16084	1(–)		
	T/TA	127	11754	0.74 (0.60-0.93)	0.74 (0.62-0.88)	4.48e-04
	TA/TA	16	2090	0.51 (0.31-0.85)		
正常に (n=29928) 対比した肝細胞癌 (n=75)	T/T	49	16084	1(–)		
	T/TA	23	11754	0.65 (0.39-1.06)	0.67 (0.45-1.00)	4.66e-02
	TA/TA	3	2090	0.48 (0.15-1.56)		

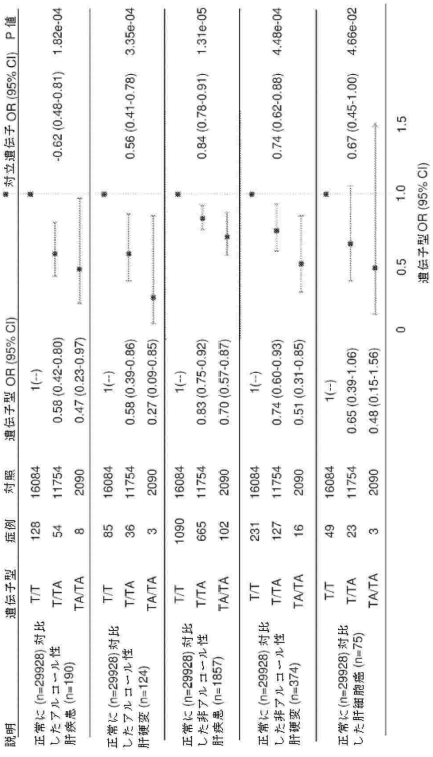


図１５

【図１５－２】

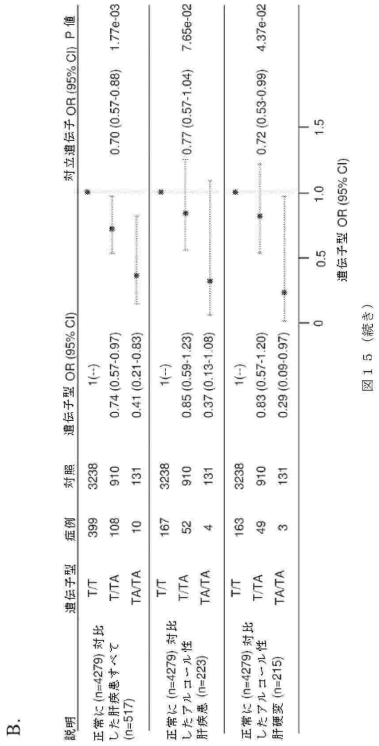


図１５（続き）

【図１５－３】

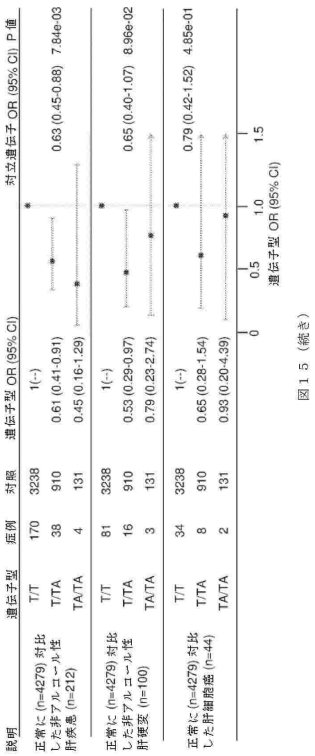


図１５（続き）

【図１６－１】

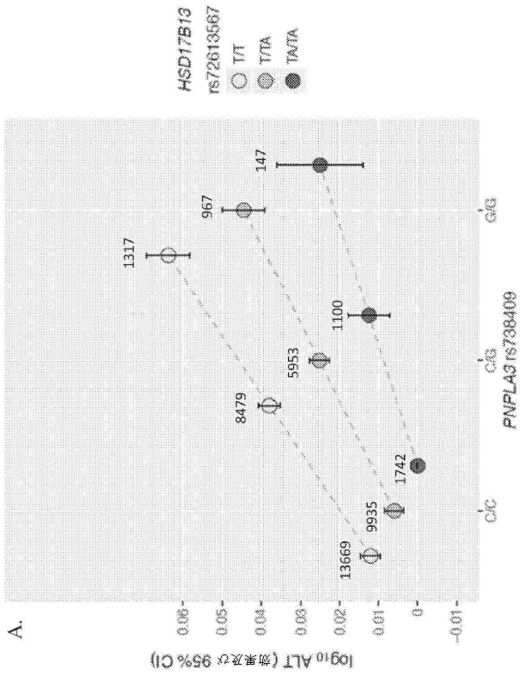


図１６

【図１６－２】

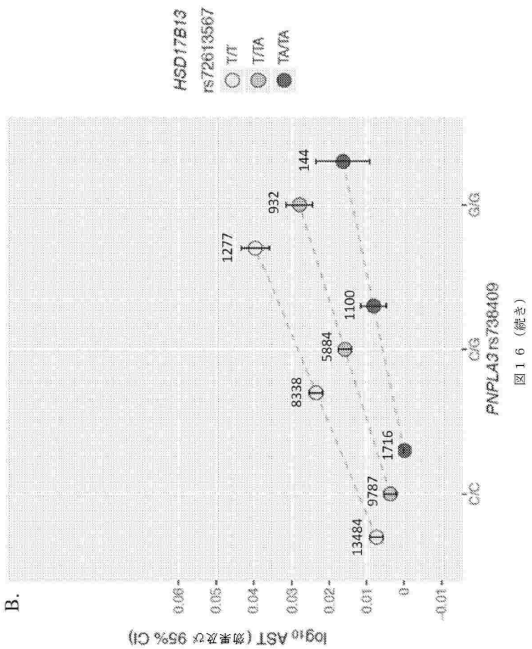


図１６（続き）

【図１７－１】

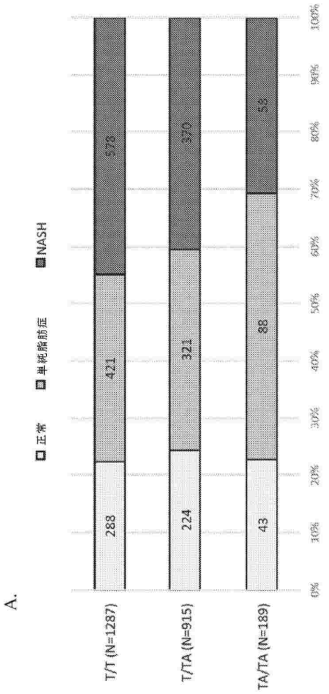


図１７

【図１７－２】

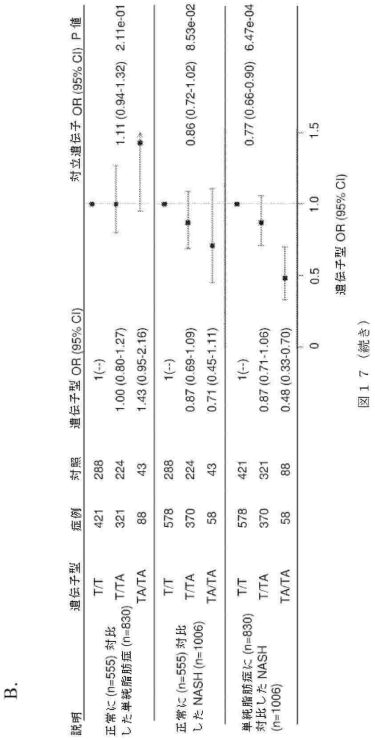


図１７（続き）

【図１８－１】

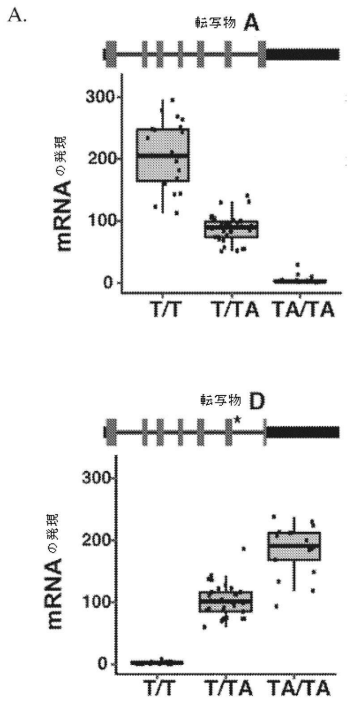


図１８

【図１８－２】

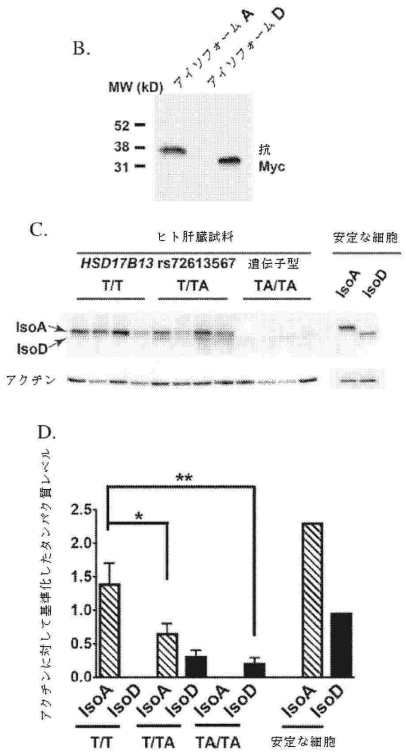


図１８（続き）

【図１８－３】

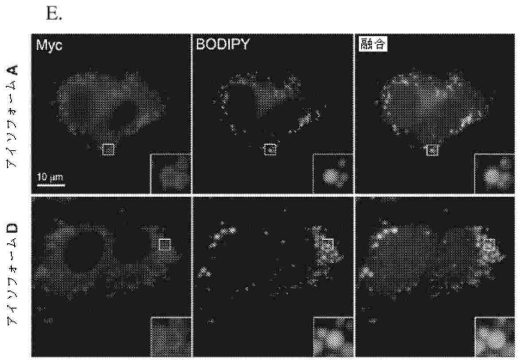


図１８（続き）

【図１８－４】

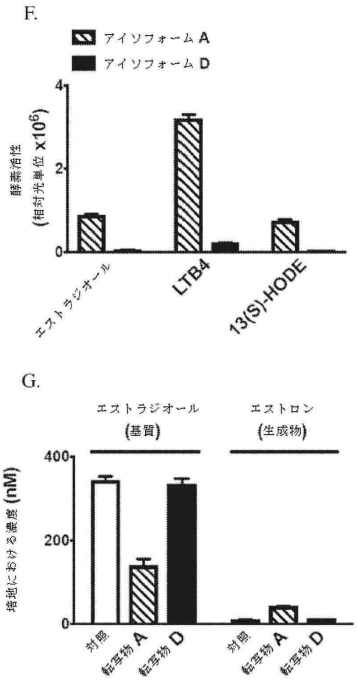


図１８（続き）

【図１９－１】

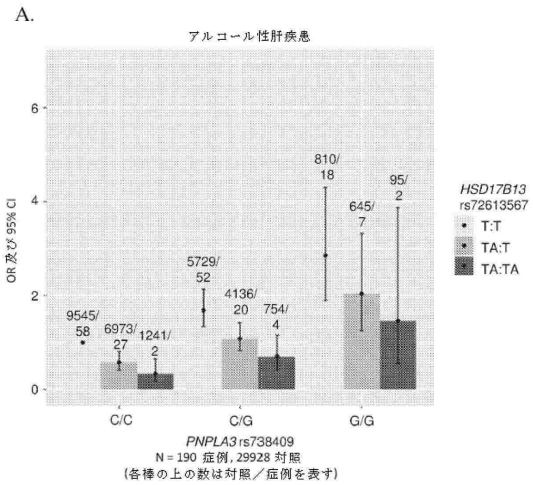


図１９

【図１９－２】

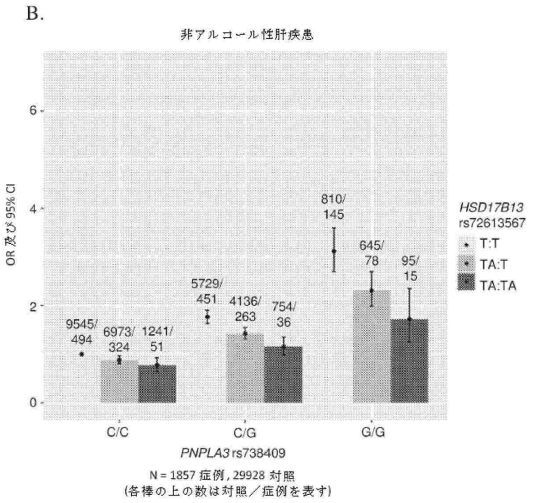


図１９（続き）

【配列表】
0007434151000001.app

フロントページの続き

弁理士　中村 美樹
(72)発明者　シン、ユーロン
アメリカ合衆国 １０５９１ ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード ７７７
(72)発明者　グロマダ、ジェスパー
アメリカ合衆国 １０５９１ ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード ７７７
(72)発明者　チェン、シーピン
アメリカ合衆国 １０５９１ ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード ７７７
(72)発明者　デューイ、フレデリック
アメリカ合衆国 １０５９１ ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード ７７７
(72)発明者　テスロヴィッチ ドスタル、ターニャ
アメリカ合衆国 １０５９１ ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード ７７７
(72)発明者　シュールマン、クラウディア
アメリカ合衆国 １０５９１ ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード ７７７
(72)発明者　バラス、アリス
アメリカ合衆国 １０５９１ ニューヨーク州 タリータウン オールド ソー ミル リバー ロード ７７７
(72)発明者　アブルーフスン、ノウラ
アメリカ合衆国 １０１２８ ニューヨーク州 ニューヨーク イースト ナインティサード ストリート ３４５ アパートメント １８イー
審査官　中山 基志

(56)参考文献　中国特許出願公開第１０３５２０７２４（ＣＮ，Ａ）
Gastroenterology，2016年，Vol.150，p.1728-1744

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ１５／００－１５／９０
Ｃ１２Ｑ１／００－３／００
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＧｅｎＢａｎｋ／ＥＭＢＬ／ＤＤＢＪ／ＧｅｎｅＳｅｑ
ＵｎｉＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ